

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
運動失調症の医療水準、患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第Ⅱ相試験

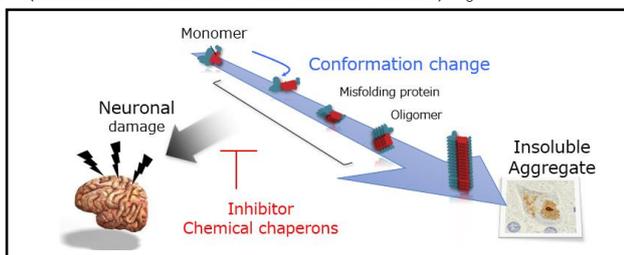
研究分担者 小野寺 理 新潟大学 脳研究所 脳神経内科
研究協力者 石原 智彦 同上

研究要旨

ポリグルタミン病に対する L-アルギニンの有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験（AJA030-002）を令和2年度より実施中である。ポリグルタミン病は、原因遺伝子中の CAG リピート異常伸長由来のポリグルタミン鎖により引き起こされる。我々は同疾患の治療候補薬として L-アルギニンを見出した。同薬はポリグルタミン病の神経毒性獲得機序の一つである蛋白質構造変化を抑制する化学シャペロン効果を有する。本試験のプロトコール策定および今後の方針について報告する。

A. 研究目的

ポリグルタミン病は、原因遺伝子中の CAG リピート異常伸長由来のポリグルタミン鎖により引き起こされる。同蛋白質は単量体から構造変化を起し、不溶性の重合体を形成する（図）。この蛋白質の構造変化に影響を与え、ネイティブ構造の蛋白質を安定させる低分子を化学シャペロンとよぶ。我々はアッセイ系による網羅的なスクリーニングおよび動物実験を通じて、化学シャペロン作用による治療候補薬として L-アルギニンを見出した（Minakawa EN, et al. Brain, 2020）。



本研究ではポリグルタミン病に対する医師主導試験を実施し、同疾患に対する試験薬の有効性、安全性を検討する。

B. 研究方法

既知の小脳性運動失調症が否定された小脳性運動試験デザインはプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験（医師主導、第Ⅱ相試験）であり、新潟大学、大阪大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター、近畿大学の5施設で実施している。対象は脊髄小脳失調症6型（SCA6）の成人例である。症例数は被験薬群20例、対照薬群20例である。投与量は実薬群で L-アルギニンとして 0.38 g/kg/日（内服量として 0.5g/kg/日）で、投与期間は48週間（観察期間52週）である。主要評価項目は48週後の SARA 合計スコアのベースラインからの変化量である。

（倫理面への配慮）

本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、同施行令、同施行規則、GCP省令、GCP省令に関連する通知、試験実施計画書を遵守して実施している。また本試験の実施に先立ち、本学試験審査委員会による審査を受けている。

C. 研究結果

2020年9月9日から2021年9月30日を症例登録期間とした。計画通り予定期間内に40例のエントリーが終了した。本年度末、2022年3月までに22例が観察期間を終了している。

D. 考察

本試験はポリグルタミン病の病態機序に着目した新たな治療法の開発を目的としている。本試験は医師主導試験であり、限られた症例数で効果判定を行う必要があることから、本邦での症例数が比較的多く、症例の重症度の差異が少ない SCA6 を対象とした。

L-アルギニンは既に他疾患において臨床使用されているものである。このため開発費、安全性の検討面において優位性がある（ドラッグリポジショニング）。また想定される機序は、ポリグルタミン蛋白質の構造変化に対する化学シャペロン効果である。このことは、治療効果が SCA6 にとどまらず、広くポリグルタミン病全般を対象としうることを意味する。実際、マウスを用いた実験では、脊髄小脳変性症1型、DRPLA といった、SCA6 以外の脊髄小脳変性症モデルに対し、有効性が確認されている。

本試験により20例の中等症 SCA6 症例の1年間の自然歴、SARA スコア変化率を得ることができる。これは疾患の理解、今後の同様の試験実施にむけて貴重なデータとなる。

E. 結論

治験実施期間中に全症例の観察期間を終了し、R4年度に治験結果の統計解析を進める予定である。本治験でL-アルギニンの有効性が証明されれば、企業との交渉を行い、第Ⅲ相治験の実施を検討したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 石原 智彦, 小野寺 理. 新規医療開発におけるAMED および医師主導治験. Urology Today. 28(3):132-136. 2021

2. 学会発表

1) 石原智彦、池中健介、高橋祐二、横田隆徳、石川欣也、平野牧人、永井義隆、小野寺理. ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第Ⅱ相試験, 第12回 日本小脳学会, web, 2022/03/11、

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

Sez612抗体陽性免疫介在性小脳性運動失調症についての検討に関する研究

研究分担者 矢部 一郎 北海道大学神経内科

研究要旨

本邦の免疫介在性小脳性運動失調症例複数例で Sez612 抗体が陽性であることが確認された。特発性小脳失調症(IDCA)の診断には免疫介在性運動失調症を鑑別することが必須であり、遺伝性小脳失調症や多系統萎縮症等の変性疾患とは異なる亜急性の臨床経過を辿る小脳性運動失調症の場合には、Sez612 抗体の測定を検討すべきと考える。

A. 研究目的

我々は先行研究で、既知の自己抗体が否定された免疫介在性小脳性運動失調症患者1例の血清において細胞表面に発現するタイプI膜貫通型タンパク質であるSez612に対する自己抗体を同定した。その臨床像は、女性で60歳時に発症し、発症時にはOCBを含めた髄液異常やMRIでも異常信号を認めていなかったが、数か月で急激に進行する小脳失調と軽度認知機能低下、さらに網膜症を認め、免疫治療によりやや症状の改善後増悪なく経過した。現在発症から10年経過し、当科通院中であるが多系統萎縮症を疑う所見は見られていない。次いで我々はSez612抗体がSez612とGluR1の結合を阻害することで病原性を惹起することを証明した。2020年にDalmauらは、Sez612抗体はIgG1とIgG4分画に含まれることと、既知抗体未同定の免疫介在性小脳性運動失調症96例中4例で同抗体が陽性であり、かつ健康者341例では陰性であることを報告し、“Sez612 autoimmunity”という概念を提示した。今回我々は、確定診断がなされていない小脳性運動失調症患者血清を対象にSez612抗体を測定し、本邦におけるSez612抗体陽性例の頻度を検討することを目的とした。

B. 研究方法

既知の小脳性運動失調症が否定された小脳性運動失調症146例の血清と、コントロールとして健康者血清と変性疾患患者血清50例を対象に検討した。Sez612をHEK293T細胞に過剰発現し、fixed microscopic CBA法にて、血清を200倍希釈して測定した。さらに免疫沈降法を用いて精製したSez612タンパク質を用い、血清を500倍希釈した免疫ブロット法も併用して陽性例を確認した。

(倫理面への配慮)

北海道大学病院倫理申請により、『小脳性運動失調症における自己抗体解析研究』として

Protocol number 019-0262で認可を受けて施行し

た。

C. 研究結果

小脳性運動失調症146例中2例を陽性と判定した。正常コントロールと変性疾患例では全例で陰性であることが確認された。2例の臨床像であるが、ともに男性であり、1例は55歳時に亜急性の小脳性運動失調症で発症し、髄液中の細胞数と蛋白の上昇を認めているがOCBは陰性であった。もう1例は65歳で亜急性の経過で発症し、髄液細胞数と蛋白の上昇は認めておらず、OCBは未測定であった。

D. 考察

少数例ながら、本邦の免疫介在性小脳性運動失調症例においてもSez612抗体が陽性であることが示唆された。特発性小脳失調症(IDCA)の診断には免疫介在性運動失調症を鑑別することが必須であるが、免疫介在性小脳性運動失調症は辺縁系脳炎と同様に、画像・髄液所見で診断することが困難な例が多い。遺伝性小脳失調症や多系統萎縮症等の変性疾患とは異なる亜急性の臨床経過を辿る小脳性運動失調症の場合には、免疫介在性小脳性運動失調症を考慮しSez612抗体の測定を検討すべきと考える。

E. 結論

特発性小脳失調症(IDCA)の診断には免疫介在性運動失調症を鑑別することが必須であり、遺伝性小脳失調症や多系統萎縮症等の変性疾患とは異なる亜急性の臨床経過を辿る小脳性運動失調症の場合には、Sez612抗体の測定を検討すべきと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

阿部恵、矢口裕章、矢部一郎 第33回日本神経免疫学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

家族性脊髄小脳変性症の遺伝学的背景と診断までの期間の解析

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
研究協力者 割田 仁 同上

研究要旨

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration: SCD）は中年期以降に多く発症し、進行性の小脳失調をきたす神経変性疾患であり、難治性疾患の代表である。根本的治療法は未確立なことから、その調査研究は厚生労働行政においてきわめて重要である。SCD全体の約30%を占める家族性SCDは病型ごとの人種差や地域集積が知られ、国内における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。宮城県における家族性SCDの臨床情報と生体試料を継続的に収集し、自験174家系を対象に標的を絞った遺伝子解析をおこなった結果、優性遺伝性SCDの56%において遺伝学的背景を明らかにした。このような優性遺伝性SCDでは、小脳失調優位型の多系統萎縮症と比較して、発症から診断までの期間が2倍以上と有意に長期を要していた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）は小脳および関連する神経経路が選択的に変性する、主として成人発症の神経変性疾患であり、その30%は家族性に発症する（家族性SCD）。現在まで70を超える家族性SCD原因遺伝子が国内外で同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景は十分解明されていない。本研究では宮城県における日本人家族性SCDの遺伝学的背景を解明し、その臨床像を明らかにする。また、将来的に発症早期へ介入する治験を念頭に、発症から診断までに要する期間を明らかにする。

B. 研究方法

① 2012年4月から2021年9月（9.5年間）に遺伝子解析依頼のあった非血縁174家系を対象とした。臨床表現型と本邦における頻度を考慮した上で疑われる標的遺伝子を絞り、常法通り末梢血白血球由来DNA試料を用いてPCR法および必要時Sanger法を加えて疾患関連変異の有無を判定した。

② 2016年1月から2021年10月（5.8年間）に所属施設で入院診断した優性遺伝性小脳失調症（autosomal dominant cerebellar ataxia: ADCA）と孤発性運動失調症の代表である小脳失調優位型の多系統萎縮症（multiple system atrophy-cerebellar type: MSA-C）を対象として、発症から診断までの期間（diagnostic interval: DI）および臨床的背景を後方視的に比較解析し、要因分析をくわえた。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」制定前に東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており、旧指針すなわち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を順守して実施された。

C. 研究結果

① 90%が宮城県内の医療機関からの検体であった（74%に明らかな家族歴）。優性遺伝性が疑われた128家系のうち97家系（56%）で原因遺伝子を同定でき、SCA6（18%）、SCA31（14%）、SCA3（11%）、

SCA1（8%）、そしてDRPLA（5%）の順であった。

② 新規診断ADCA（連続42例）とpossible以上（Gilman S, et al. Neurology 2008）のMSA-C（連続48例）を比較すると、初発症状は歩行時ふらつき（74% 対 73%）、ついで構音障害（17% 対 15%）、そして前医の多くは脳神経内科（79% 対 79%）と同様であったが、平均発症年齢はADCAが有意に低かった（50.6 ± 2.30 対 60.9 ± 1.27歳、P<0.001）。このような背景のもと、DIはMSA-Cが平均26.6 ± 3.38カ月に比して、ADCAは64.6 ± 8.43カ月と有意に長期を要していた（P<0.001）。多変量解析では、性別、発症年齢、診断時年齢、前医（脳神経内科か否か）、初発症状のいずれの要因もDIに影響せず、もっとも影響を与えていたのは診断（病型）のみであった（P<0.001）。ADCAの中ではSCA3で長く、SCA6で短い傾向を認めた。

D. 考察

単施設の後ろ向き研究としての本結果は、宮城県の現状として医療体制・地域性も含めた施設バイアスを考慮する必要があるが、優性遺伝性SCDの病型内訳は昨年度までと同様、本邦既報^{1,2)}の傾向と類似していた。一方、ADCAのDIがMSA-Cの2倍を超える期間を要していた。いずれの群も筋萎縮性側索硬化症の国内既報（13.1 ± 6.5カ月）³⁾と比して長期を要していた。また、今回の解析では診断（病型）のみ規定因子として抽出されたが、未知の要因（初診医、地域性、心理・社会的因子など）が関与している可能性がある。近い将来おこなわれる治験に向けて早期診断に寄与するため、DI関連要因の詳細な分析と対応（医療体制の整備、患者さん・ご家族および診療科内外への啓蒙など）が必要と考えられる。

E. 結論

本調査研究により、日本人家族性SCDの遺伝学的背景の一旦が明らかとなった。また、将来的な早期介入試験（治験）に向けて、より早期の受診行動を促す試みが必要である。本研究継続により、今後も国内における運動失調症の診断・治療・療養およびQOLの向上を実現する。

【参考文献】

- 1) 日本神経学会 (監) 下記ガイドライン作成委員会 (編) 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018.
 - 2) 他田正義, 横関明男, 小野寺 理. 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像. *Brain Nerve* 2017.
 - 3) Kano O, Iwamoto K, Ito H, Kawase Y, Cridebring D, Ikeda K, Iwasaki Y: Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. *BMC Neurol* 13: 19, 2013.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Matsumoto Y, Ohyama A, Kubota T, Ikeda K, Kaneko K, Takai Y, Warita H, Takahashi T, Misu T, Aoki M: MOG Antibody-Associated Disorders Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol* 13: 845755, 2022.
 - 2) Soga T, Suzuki N, Kato K, Kawamoto-Hirano A, Kawauchi Y, Izumi R, Toyoshima M, Mitsuzawa S, Shijo T, Ikeda K, Warita H, Katori Y, Aoki M, Kato M: Long-term outcomes after surgery to prevent aspiration for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 22(1): 94, 2022.
 - 3) Koshiba Y, Ikeda K, Suzuki J, Honkura Y, Funayama Y, Ikeda K, Warita H, Aoki M, Kawase T, Katori Y: Malignant otitis externa presenting cerebral infarction from pseudoaneurysm: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep* 10(2): e05276, 2022.
 - 4) Li Y, Chen W, Ogawa K, Koide M, Takahashi T, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Izumi R, Suzuki N, Aoki M, Kanzaki M: Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Sci Rep* 12(1): 1082, 2022.
 - 5) Tohna G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS): Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*: S0197-4580(21)00358-4, 2021.
 - 6) Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M: ¹⁸F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies. *Front Aging Neurosci* 13: 761010, 2021.
 - 7) Kato H, Sato H, Okuda M, Wu J, Koyama S, Izumi Y, Waku T, Iino M, Aoki M, Arawaka S, Ohta Y, Ishizawa K, Kawasaki K, Urano Y, Miyasaka T, Noguchi N, Kume T, Akaike A, Sugimoto H, Kato T: Therapeutic effect of a novel curcumin derivative GT863 on a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 1-7, 2021. (Dec 11, online ahead of print)
 - 8) Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Suzuki N, Misu T, Aoki M: Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. *Rheumatology (Oxford)* keab872, 2021. (Nov 30, online ahead of print)
 - 9) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakashima I: Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*. 2021. (Nov 25, online ahead of print)
 - 10) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A: White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep* 11(1): 22357, 2021.
 - 11) Konomatsu K, Izumi R, Suzuki N, Takai Y, Shiota Y, Saito R, Kuroda H, Aoki M: A rare case of sporadic inclusion body myositis and rheumatoid arthritis exhibiting ectopic lymphoid follicle-like structures: a case report and literature review. *Neuromuscul Disord* 31(9): 870-876, 2021.
 - 12) Matsumura T, Takada H, Kobayashi M, Nakajima T, Ogata K, Nakamura A, Funato M, Kuru S, Komai K, Futamura N, Adachi Y, Arahata H, Fukudome T, Ishizaki M, Suwazono S, Aoki M, Matsuura T, Takahashi MP, Sunada Y, Hanayama K, Hashimoto H, Nakamura H: A web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 31(9): 839-846, 2021.
 - 13) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I: Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 56: 103222, 2021.
 - 14) Hasegawa T, Hosaka T, Harada R, Kawahata I, Hoshino K, Sugeno N, Kikuchi A, Aoki M: Case Report: Guitarist's cramp as the initial manifestation of dopa-responsive dystonia with a novel heterozygous *GCH1* mutation. *F1000Res* 10: 361, 2021.
 - 15) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, Saito T, Saito K, Ishida C, Tamaoka A, Saotome T, Ikai T, Endo H, Ishii K, Morita M, Maeno T, Komai K, Ikeda T, Ishikawa

- Y, Maeshima S, Aoki M, Ito M, Mima T, Miura T, Matsuda J, Kawaguchi Y, Hayashi T, Shingu M, Kawamoto H: Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 16(1): 304, 2021.
- 16) Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S: Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 269(2): 885-896, 2022.
- 17) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. *Stem Cell Reports* 16(6): 1527-1541, 2021.
- 18) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I: Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology* 97(1): e1-e12, 2021.
- 19) Nogami M, Ishikawa M, Doi A, Sano O, Sone T, Akiyama T, Aoki M, Nakanishi A, Ogi K, Yano M, Okano H: Identification of hub molecules of FUS-ALS by Bayesian gene regulatory network analysis of iPSC model: iBRN. *Neurobiol Dis* 155: 105364, 2021.
- 20) Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamura T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Ishiyama S, Nakamoto Y, Takeda A, Aoki M: High prevalence of serum anti-NH2-terminal of α -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome. *J Neurol* 268(11): 4291-4295, 2021.
- 21) Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, Aoki M, Aoki Y: A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet* 66(10): 965-972, 2021.
- 22) Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, Okita K, Sasou S, Watanabe M, Namatame C, Matsumoto Y, Ono H, Kaneko K, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Lassmann H, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M: Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 144(8): 2401-2415, 2021.
- 23) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I: Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Behav* 11(5): e02083, 2021.
- 24) Takai Y, Kuroda H, Misu T, Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, Fujihara K, Aoki M: Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord* 49: 102750, 2021.
- 25) Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I: Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* 268(5): 1938-1944, 2021.
- 26) 望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、総論. *臨床神経学* 61(11): 709-721, 2021.
- 27) 青木正志, 西山亜由美. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(1)】 研究手法の最新の話題 遺伝子・ゲノム医療. *Clinical Neuroscience* 39(9): 1103-1108, 2021.
- 28) 青木正志, 井泉瑠美子, 鈴木直輝. 遠位型ミオパチーのシアル酸治療. *BIO Clinica* 36(9): 838-842, 2021.
- 29) 割田仁, 池田謙輔, 青木正志. 【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】 RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95(1): 112-120, 2021.
- 30) 青木正志. Digest シリーズ ALS 創薬の現状 (Vol.1) 「ALS 創薬の現状」連載によせて. *Medical Science Digest* 47(8): 397-399, 2021.
2. 学会発表
- 1) Suzuki N, Kawada J, Akiyama T, Mitsuzawa S, Kato M, Warita H, Fujii T, Eggen K, Okano H, Aoki M: Motor nerve organoid is useful tool to analyze axonal degeneration of ALS. 第 62 回日本神経学会学術大会 (62st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology), 京都・web, 5 月 20 日, 2021 年.
- 2) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Mitsuhashi H, Nishiyama A, Ikeda K, Shijo T, Nakamura N, Ono Y, Ono R, Izumi R, Ohno A, Nakagawa T, Nakayama K, Warita H, Okano H, Aoki M: Axonal growth impairment in iPSC-derived motor neurons with *TARDBP* mutations. 同上.

- 3) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsunashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. PACTALS 2021, Nagoya, 17–18 September, 2021.
- 4) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsunashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with ALS-linked *TARDBP* mutations. ISSCR 2021 Tokyo

(Tokyo), 27–29 October, 2021.

- 5) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsunashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M: Axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations were mediated by PHOX2B downregulation. 32th international symposium on ALS/MND, web, 7–10 December, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

伸長GGCCTGリピートを導入したSCA36細胞モデルにおけるG-quadruplexを標的とした治療候補化合物の探索

研究分担者：池田佳生、平柳公利、佐藤正行、古田みのり
所属 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

研究要旨

伸長 GGCCTG リピートを導入した SCA36 細胞モデルにおける G-quadruplex (GQ) を標的とした治療候補化合物の探索を目的とした。初めに、合成 RNA オリゴヌクレオチドおよび SCA36 細胞モデルで、GGCCUG リピート RNA が GQ を形成しうることを示した。次に、既知の GQ リガンドであるポルフィリン TMPyP4 を用いて、SCA36 細胞モデルにおける RNA foci 形成抑制の定量解析を行った。また、ポルフィリン誘導体のクラスエフェクトを仮定し、他のポルフィリン、cyanocobalamin、sodium copper chlorophyllin(SCC)、hemin chloride(HC)を用いて、SCA36 細胞モデルにおける RNA foci 形成抑制、cytotoxicity の低減効果、cell viability の改善効果の定量解析を行った。TMPyP4、SCC、HC は SCA36 細胞モデルにおいて、RNA foci の形成を抑制した。さらに SCC、HC は SCA36 細胞モデルにおいて、伸長 GGCCUG リピート RNA を介した cytotoxicity を低減し、cell viability を改善した。SCC、HC は、ドラッグリポジショニングの観点から、SCA36 に対する治療候補化合物として有望と考えられる。

A. 研究目的

本研究では、伸長GGCCTGリピートを導入したSCA36細胞モデルにおいて、G-quadruplex (GQ)を標的とした治療候補化合物を探索することを目的とした。

B. 研究方法

合成RNAオリゴヌクレオチドを用いてGGCCUGリピートRNAがGQを形成するか、CDスペクトロスコピーによって解析した。SCA36細胞モデルにおける、GQとRNA fociの局在を抗GQ抗体による蛍光免疫染色、RNA-FISH法を用いて解析した。既知のGQリガンドであるポルフィリンTMPyP4を用いて、SCA36細胞モデルにおけるRNA foci形成抑制の定量解析を行った。また、ポルフィリン誘導体にクラスエフェクトがあると仮定し、他のポルフィリン、cyanocobalamin、sodium copper chlorophyllin(SCC)、hemin chloride(HC)を用いて、SCA36細胞モデルにおけるRNA foci形成抑制、cytotoxicityの低減効果、cell viabilityの改善効果の定量解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象に人や動物は含まれていないため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

GGCCUGリピートRNAはGQを形成するが不安定であり、*in vitro*条件での二次構造としてはヘアピン構造が優位であると考えられた。SCA36細胞モデルでは、核内にGQ構造とRNA fociの共局在を認めた。TMPyP4はSCA36細胞モデルにおいて、RNA fociの形成を抑制した。またSCC、HCはSCA36細胞モ

デルにおいて、RNA fociの形成を抑制した。さらにSCC、HCはSCA36細胞モデルにおいて、伸長GGCCUGリピートRNAを介したcytotoxicityを低減し、cell viabilityを改善した。

D. 考察

SCCとHCは既に臨床適用されている化合物であり、それらの安全性、副作用に関するデータは十分に蓄積されている。ドラッグリポジショニングの観点から、これらの化合物はSCA36に対する治療候補化合物として有望と考えられた。

E. 結論

SCA36の伸長GGCCTGリピートはRNA GQを形成しうる。TMPyP4はGGCCUG RNA fociの形成を抑制する。ポルフィリン誘導体はGGCCUG RNA fociの形成を抑制するクラスエフェクトを有する。SCCおよびHCはSCA36の伸長GGCCUGリピートを介する細胞毒性を改善し、ドラッグリポジショニングの観点からSCA36の治療候補化合物として有望である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirayanagi K, Ozaki H, Tsukagoshi S, Furuta N, Ikeda Y. Porphyrins ameliorate spinocerebellar ataxia type 36 GGCCTG repeat expansion-mediated cytotoxicity. *Neurosci Res.* 2021 Oct;171:92-102.

2. 学会発表

第62回日本神経学会学術大会 Late Braking Symposium 2021年5月21日（京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)/ Erdheim-Chester病は運動失調症の重要な鑑別疾患である

研究分担者 石川 欽也 東京医科歯科大学病院 長寿・健康人生推進センター

研究要旨

運動失調症は、脊髄小脳変性症以外に多数の二次性疾患の症候として現れ、その中には適切な診断によって患者の症状の緩和がもたらされるものも少なくない。今回我々は、現在の診療ガイドラインには記載されていない組織球症（ランゲルハンス細胞組織球症・Erdheim-Chester病）によって進行性の小脳失調症を呈した症例を経験した。さらに、本症例では従来組織球症の診断のために必須とされていた組織生検では診断に至らず、代わって血液由来の単核球において BRAF 遺伝子の特徴的体性変異を検出して診断を行った。この診断プロセスも重要であったと考えられ、本班のミッションの一つである実態調査の成果として発表する。

A. 研究目的

運動失調症を呈する疾患を正確に診断し、確実な治療法を確立することは、本班のミッションの最も重要なことの一つである。一方、成人に発症する運動失調症で鑑別すべき疾患は、脊髄小脳変性症以外にも多岐にわたるため、運動失調症の中から脊髄小脳変性症以外を鑑別し、的確に診療することも非常に重要である。

今回我々は、脊髄小脳変性症と診断されて紹介されて来院された30歳の男性に、BRAF遺伝子の体性変異によって、骨髄単球系由来の樹状細胞が異常に増殖する病態【ランゲルハンス細胞組織球症；LCHと略す】が関わっている症例を経験した。

このLCHは、従来Histiocytosis Xなどの疾患名で知られ、組織診断が診断の要とされてきた。本症例では、生検では診断が困難でLCHの診断を確認できなかったが、血液BRAF遺伝子の変異を検出したことで診断できた。このように、鑑別診断と診断法を周知することは重要と考えられ、診療ガイドラインへの追加も念頭に研究を行った。

B. 症例提示・研究方法

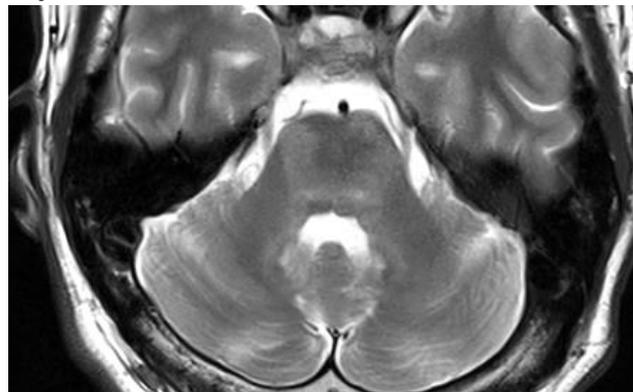
症例は33歳男性。28歳頃からろれつが回りにくい、手が震えるようになり、その後次第にふらつくようになった。このため30歳の時に2つの施設を受診し、いずれも脊髄小脳変性症と診断された。その後、第3番目の施設として当院を紹介されて受診した。

既往歴は、小児期にろれつが回らないことで病院を受診したことがあったが、診断に至らず、その後の悪化もなかった。また24歳時に一時期多飲と多尿となり、それ以降これらの症状は軽減・焼失したが、この時をきっかけに体重が増えたという。

診察所見では、一人で歩行はできるが転倒の危険があるため他者が見守る必要がある程度にふらつき・体幹失調が見られた。また、注意して聴か

ないと聴き取れない位の明瞭な小脳性言語・構音障害を認めた。体重 82.5kg、BMI 27.8と肥満を認めた。

本症例の頭部MRI T2 強調・体軸断像では、両側の橋底部から内側毛帯を越えて橋被蓋、第IV脳室周囲、そして一部小脳歯状核付近までに及ぶT2高信号変化が見られた。この他に、小脳溝の軽度拡大も認めた。この時点で、脊髄小脳変性症以外の運動失調症を呈する疾患を鑑別することにした。



診療ガイドラインも照らし、Wilson病や脳腱黄色腫症などを含めて鑑別を行ったが、血液などの検査所見から除外された。一方、MRI検査で下垂体後葉の生理的なT1短縮所見が認められないことも判明し、内分泌学的に軽度の尿崩症の状態を疑う所見を認めた。

全身検索では、腫瘍を示唆する所見は見られなかったが、胸部CT検査で、肺に合計4か所結節を認め、腸骨には1か所、嚢胞性変化を認めた。PET-CTではこれら肺・骨病変を含む全身で特段異常なuptakeを認めなかった。

以上の所見から、下垂体、小脳・橋、肺、骨に病変を表す疾患としてランゲルハンス細胞組織球症（LCH）・類縁疾患を疑った。確定診断のために、骨の嚢胞性病変および骨髄から組織生検を行った。しかし、いずれからも組織球の増多は認め

なかった。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、患者本人及び両親に、口頭および筆記した書類で同意を得て、諸検査を進めた。そのたびに結果も図示して説明し、十分な倫理的配慮をもって進めた。本研究発表に関しても、同意を得ている。

BRAF遺伝子変異解析は、当該検査を実施した施設である弘前大学医学部の倫理審査を経た書類を用いて、口頭と書面で説明し、同意を得たうえで検体を採取し、弘前大学に送付した。結果を患者と両親に提示して説明し、疾患の理解を得た。

C. 研究結果

以上の経過より、LCHおよび類縁疾患を疑うも、組織生検では確定診断に至らなかった。一方、患者の神経症状は緩徐に悪化し、杖歩行や支えて漸く歩ける状態に変化していった。このため、末梢血液と髄液からBRAF遺伝子変異の解析を、弘前大学小児科に依頼して実施していただいた。

その結果、下図のように末梢血液由来の単核球に、BRAF遺伝子の点変異によるアミノ酸置換V600Eを来した細胞を少量ながら再現性をもって確認された。髄液や血清(cell free DNA)中には変異を有する細胞は見出さなかった。

髄液オステオポンチンを自治医科大学小児科で測定していただいた結果、著明な上昇を認めた。

なお、当院を受診して3年目になってCT上、両側腎盂尿管移行部・左腎外側に特徴的な軟部組織増生所見を見出し、LCH類縁疾患のErdheim-Chester病(ECD)と臨床診断した。腎周囲組織の生検も実施したが、その結果でも組織診断には至らなかった。

D. 考察

組織球疾患とマクロファージ、樹状細胞系の腫瘍の分類はこれまで改訂を繰り返され、最新のものは2016年にEmile JFによってなされている(Blood 127(22):2672-81, 2016)。これによると、本患者は、Langerhans related グループLに分類される。このLグループは、狭義のLCH、ECD、中間細胞組織球症(ICH)、混合性LCH/ECDが存在する。このうち、LCHとECDは、いずれもBRAF V600E変異などによりMAPK経路の活性化が病態の本管を為すことが知られている。LCHとECDの臨床的な違いはいくつかあるが、LCHは下垂体後葉病変、ECDは腎臓と大動脈周囲の軟部組織病変(hairy kidney, coated aorta)が特徴的とされている。

本例で脊髄小脳変性症を除外し、他の疾患による運動失調症を考えるきっかけとなった検査は、頭部単純MRIであった。その後の下垂体後葉病変、肺の結節性病変、骨病変は軽度であり、自覚的な症状は伴わないものであったため、LCH/ECDを鑑別に挙げる場合、注意深い全身検索が必要であることが言える。以上より、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018に照らした場合、CQ5-2「症候性(二次性)の小脳性運動失調症にはどのようなものがあるか」の項で、組織球症を鑑別疾患に挙げ、さらに重要な検査として、頭部MRI検査での脳幹・小脳のT2強調像、下垂体後葉のT1強調像、肺や骨、

腎臓など全身のCT検査、そして確定診断のためのBRAF遺伝子検査などを紹介することが望ましいと考えた。

中枢神経障害を合併するECDに対して、米国ではBRAF阻害剤Vemurafenibが承認されているが、本邦では承認されていない。ただ本邦でも同薬剤はBRAF V600E変異を有する悪性黒色腫には認可されており、本症例のような難治性、進行性の疾患である組織球症に対しても治療介入ができるように、脳神経内科領域でも症例の集積を進めると共に、血液内科や小児科領域など関連領域と共同して、関係各所に働きかける必要がある。

E. 結論

LCH/ECDなどの組織球症は、脊髄小脳変性症との鑑別を要することがあるため、脳神経内科医に周知する必要がある。孤発性の脊髄小脳変性症と診断されている症例の中に、特徴的なMRI画像所見や下垂体機能異常などを呈する症例は、組織球症を疑う必要がある。

本例の様に組織診断が困難な場合があるため、積極的にBRAF遺伝子の検索を実施することが望ましい。

診療ガイドラインでは二次性的小脳性運動失調症において、本疾患を記して臨床医の注意を喚起する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表 (*:責任著者)

- 1) Aoki H, Higashi M, Okita M, Ando N, Murayama S, Ishikawa K*, Yokota T. Thymidine kinase 2 and mitochondrial protein COX I in the cerebellum of patients with spinocerebellar ataxia type 31 caused by penta-nucleotide repeats (TTCCA)_n. Cerebellum. 2022 Jan 27. doi: 10.1007/s12311-021-01364-2.
- 2) Ozaki K, Irioka T, Uchihara T, Yamada A, Nakamura A, Majima T, Igarashi S, Shintaku H, Yakeishi M, Tsura Y, Okazaki Y, Ishikawa K, Yokota T. Neuropathology of SCA34 showing widespread oligodendroglial pathology with vacuolar white matter degeneration: a case study. Acta Neuropathol Commun. 2021 Oct 24;9(1):172. doi: 10.1186/s40478-021-01272-w.
- 3) Ishiguro T*, Nagai Y*, Ishikawa K*. Insight into spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from Drosophila model. Front Neurosci. 2021 May 25;15:648133. doi: 10.3389/fnins.2021.648133. eCollection 2021.

2. 学会発表

石川 欽也. 「遺伝性脊髄小脳変性症」教育講演 1 脊髄小脳変性症研究の進歩 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS. 2021年7月1日 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし。

2. 実用新案登録 該当なし。

3. その他 該当なし。

中小脳脚sT1w/T2w ratioはMSA-Cと遺伝性脊髄小脳失調症の鑑別に有用である

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

研究要旨

ミエリンに鋭敏なMRIコントラストである標準化T1/T2比(sT1w/T2w ratio)を中小脳脚に用いてMSA-Cと遺伝性脊髄小脳失調症の鑑別における診断精度を検討し、中小脳脚sT1w/T2w ratioがMSA-Cと遺伝性脊髄症の有失調症の識別に有用であり、その診断精度は既知の頭部MRI所見の視覚的評価と比較して同等以上であることを明らかにした。

A. 研究目的

MSA-Cにおいて中小脳脚の橋横走線維は早期にミエリン脱落やグリオシスといった変性を認める部位である。ミエリンに鋭敏なMRIコントラストである標準化T1/T2比(sT1w/T2w ratio)をMSA-Cの中小脳脚に用いることで、鋭敏に中小脳脚の変性を検出し、MSA-Cと遺伝性脊髄小脳失調症との鑑別に有用かどうかを検討する。

B. 研究方法

MSA-C 32例とSCA3 8例、SCA6 16例、健常対照群 17例を対象に、撮像した頭部MRIのT1強調画像とT2強調画像を用いてsT1w/T2w ratioマップを作成し、中小脳脚sT1w/T2w ratio値を算出した。ROC解析により診断能を評価し、ホットクロスバンサインや中小脳脚T2強調画像高信号の視覚的評価における診断能と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

C. 研究結果

SCA3、SCA6、健常対照群と比して、中小脳脚sT1w/T2w ratio値はMSA-Cで有意に低値であった。中小脳脚sT1w/T2w ratio値のMSA-CとSCA3、SCA6、健常対照群との識別におけるAUC値は、それぞれ0.934(感度 90.6%、特異度 87.5%)、0.965(感度 90.6%、特異度 93.8%)、0.980(感度 90.6%、特異度 94.1%)であり、高い識別能を示した。また、ホットクロスバンサインや中小脳脚T2強調画像高信号の視覚的評価と比較して、MSA-CとSCA3、SCA6との識別に

関して同等以上の診断精度であった。

D. 考察

sT1w/T2w ratioを中小脳脚に用いることで、MSA-CとSCA3、SCA6における中小脳脚変性の程度の差を鋭敏に検出することができた。既知の頭部MRI所見の視覚的評価が主観的で、読影者の熟練度により精度に差がみられることを考慮すると、中小脳脚sT1w/T2w ratioは客観的で有用な診断マーカーと考えられる。

E. 結論

中小脳脚sT1w/T2w ratioは、MSA-Cにおける中小脳脚の変性を鋭敏にとらえ、MSA-CとSCA3、SCA6といった遺伝性脊髄小脳失調症との鑑別に有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurumada K, Sugiyama A, Hirano S, et al. Pareidolia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Parkinson's Disease 2021;2021:2704755.

2. 学会発表

Jiaqi Wang、杉山淳比古、横田元、Graham Cooper、向井宏樹、大平健司、小出恭輔、伊藤彰一、Friedemann Paul、桑原聡：「多系統萎縮症と脊髄小脳失調症の鑑別における中小脳脚sT1w/T2w ratioの有用性。第51回日本神経放射線学会、2022.2.19（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

運動失調症の患者レジストリ J-CAT の運用と活用

研究分担者 高橋祐二¹⁾、水澤英洋²⁾、伊達英俊¹⁾、佐々木征行³⁾、池田佳生⁴⁾、石川欽也⁵⁾、勝野雅央⁶⁾、桑原聡⁷⁾、下畑享良⁸⁾、高嶋博⁹⁾、瀧山嘉久¹⁰⁾、田中章景¹¹⁾、戸田達史¹²⁾、花島律子¹³⁾、矢部一郎¹⁴⁾、吉田邦広¹⁵⁾、小野寺理¹⁶⁾

1)国立精神・神経医療研究センター・脳神経内科、2)国立精神・神経医療研究センター、3)国立精神・神経医療研究センター・小児神経科、4)群馬大学医学部神経内科学、5)東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター、6)名古屋大学大学院神経内科学、7)千葉大学医学部神経内科学、8)岐阜大学大学院脳神経内科学、9)鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、10)山梨大学医学部神経内科学、11)横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学、12)東京大学医学部附属病院脳神経内科、13)鳥取大学医学部脳神経内科学、14)北海道大学大学院神経内科学、15)鹿教湯三才山リハビリテーションセンター、16)新潟大学脳研究所神経内科学

研究要旨

運動失調症を対象とした患者登録システムJ-CATを構築し、臨床情報の収集、遺伝子検査による病型確定、病型別の前向き自然歴調査、新規原因遺伝子探索を行った。2022年3月時点で2207例の登録が得られ、DNA 1863検体・Cell line 334検体・血漿429検体の収集を達成し、1659例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了し、779例(47.0%)で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 255例(15.4%)、SCA6: 222例(13.4%)、MJD/SCA3: 148例(8.9%)、DRPLA:56例(3.4%)、SCA2: 28例(1.7%)、SCA1: 24例(1.4%)、SCA8: 14例(0.8%)、SCA36: 13例(0.8%)、HD10例(0.6%)、SCA7:1例(0.1%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、718例の網羅的ゲノム解析を実施し、313例の解析データを取得し、28例(9%)に病原性変異を認めた。内訳は、SCAR8 (*SYNE1*): 10例、EA2 (*CACNA1A*): 9例、SCA42 (*CACNA1G*): 6例、Hypotonia, ataxia, developmental delay and tooth enamel defect syndrome (*CTBP1*): 1例、GM2 gangliosidosis (*HEXA*): 1例、Developmental and epileptic encephalopathy 32 (*KCNA2*): 1例であった（括弧内は原因遺伝子）。変異陰性・成人発症・複数世代に発症なし、の条件を満たす233例においてCANVASの原因遺伝子*RFC1*のリピート伸長変異のスクリーニングを行い、7例に(AAGGG)_nの両アリル変異に矛盾しない結果が得られた。以上全体で814例(49.1%)において病型が確定した。このようにJ-CATは発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度向上・分子疫学解明・新規病因遺伝子同定を目指す。さらに、SCA31、IDCAなどを代表とする重要な病型の前向き自然歴調査研究や自己免疫性小脳失調症の診断支援システムの基盤としてJ-CATの運用を継続し活用する。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、クラウドサーバーを活用した患者登録システムJ-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築し、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上と分子疫学の解明、3) 重要な病型の前向き自然歴研究、4) 病原性変異未同定例における新規原因遺伝子同定を中心とした分子遺伝学的研究を達成することを目的としている。

B. 研究方法

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を構築した。1)クラウドサーバーを用いたWeb患者登録システム、2)専任業者を活用した遺伝子検査検体ロジスティクス、3)各検査施設と連携した脊髄小脳変性症(SCD)の遺伝子検査体制を確立し患者登録を推進した。DNA・Cell line リソース収集を推進した。ホームページ(HP)を開設し広報を推進した。

登録された症例に関しては、全例において頻度の高い疾患(SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, DRPLA,HD)のスクリーニングを行った。その結果を主治医に報告した。AMED 難治性疾患実用化

研究事業「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発(全ゲノム等解析実行計画班)」と連携して、変異陰性症例については家族歴陽性例・若年発症例を中心として、全ゲノム解析(WGS)を含めた追加解析を行った。変異陰性・成人発症・複数世代に発症なし、の条件を満たす症例においてはCANVASの原因遺伝子*RFC1*のリピート伸長変異のスクリーニングを行った。また昨年度より血漿の収集体制も確立し、自己免疫性小脳失調症の診断支援体制を構築すると共に、バイオマーカー探索研究を行う体制を整備した。J-CAT登録症例からIDCAの診断基準を満たす症例を抽出した。

(倫理面への配慮) J-CATの研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

2022年3月時点で2207例の登録が得られ、DNA 1863検体・Cell line 334検体・血漿429検体の収集を達成し、1659例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了し、779例(47.0%)で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 255例(15.4%)、SCA6: 222例(13.4%)、MJD/SCA3: 148

例(8.9%)、DRPLA:56例(3.4%)、SCA2:28例(1.7%)、SCA1:24例(1.4%)、SCA8:14例(0.8%)、SCA36:13例(0.8%)、HD10例(0.6%)、SCA7:1例(0.1%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、家族歴陽性・若年発症例を中心に718例の網羅的ゲノム解析(全ゲノム解析:559例、全エクソーム解析:159例)を実施した。313例の解析データを取得し、28例(9%)に病原性変異を認めた。内訳は、SCAR8 (*SYNE1*):10例、EA2 (*CACNA1A*):9例、SCA42 (*CACNA1G*):6例、Hypotonia, ataxia, developmental delay and tooth enamel defect syndrome (*CTBP1*):1例、GM2 gangliosidosis (*HEXA*):1例、Developmental and epileptic encephalopathy 32 (*KCNA2*):1例であった(括弧内は原因遺伝子)。変異陰性・成人発症・複数世代に発症なし、の条件を満たす233例においてCANVASの原因遺伝子*RFC1*のリピート伸長変異のスクリーニングを行い、7例に(AAGGG)*n*の両アリル変異に矛盾しない結果が得られた。以上全体で814例(49.1%)において病型が確定した。

D. 考察

J-CATは発足後順調に進捗している。本年度は網羅的ゲノム解析を推し進め、塩基置換変異によるSCDの中で頻度の高い疾患がSCAR8, EA2, SCA42であることを明らかにした。今後は、病原性変異未同定家系の全ゲノム解析をさらに進め、診断精度向上・分子疫学解明・新規病因遺伝子同定を目指す。病型確定例については電話インタビュー等を活用した前向き自然歴研究を実施する。SCA31, SCA6を代表とする重要な病型については、薬事法にも対応しうるより精緻な前向き自然歴調査研究を行い、治療研究の基盤を整備する。さらに、多系統萎縮例早期例や特発性小脳失調症候補例の追跡、自己免疫性小脳失調症の診断支援システムの基盤としてJ-CATの運用を継続し活用する。

E. 結論

J-CATは運動失調症の分子疫学解明・病型別前向き自然歴確立・早期鑑別診断指標の抽出・自己免疫性小脳失調症の診断支援に有効に活用されている。今後J-CATを基盤として運動失調症の医療水準、患者QOLの向上に資する研究を推進する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Toda T, Tsuji S. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with complex phenotypes associated with novel SYNE1 mutations. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration. 2021;22(7-8):576-8.
- 2) Kikuchi JK, Nagashima Y, Mano T, Ishiura H, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Ichikawa Y, Takahashi Y, Karino S, Kanbayashi T, Kira J, Goto J, Tsuji S. Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature. J Mol Neurosci. 2021;71(9):1796-801.
- 3) Iwata R, Inagawa T, Noda T, Takahashi Y, Kito S. Spinocerebellar ataxia type 6 presenting with hallucination. Psychogeriatrics. 2021;21(3):446.

2. 学会発表

- 1) 高橋祐二: 脊髄小脳変性症研究の進歩. 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 仙台, 2021. 7. 1-7. 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

多系統萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の臨床評価スケール、自然歴
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の角膜障害について

研究分担者 戸田達史 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学

研究要旨

白内障に対する手術後に角膜浮腫が増悪し、角膜内皮移植に至った、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の症例を経験した。歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症患者における角膜内皮の変性と細胞密度の低下は報告があるが、いずれも無症候性で、臨床的にあまり注目されていなかった。歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症では、潜在的に角膜障害を合併している可能性がある。また、角膜障害の頻度・程度について、十分わかっておらず、眼科的評価を積極的に行う必要がある。

A. 研究目的

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の角膜障害について症例と文献検討を行う。

B. 研究方法

白内障に対する手術後に角膜浮腫が増悪し、角膜内皮移植に至った、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の症例を経験し、詳細な眼科的評価を行った。また文献検討を行い、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の角膜障害について考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会による承認を受けて実施し、すべての対象者は文書により説明を受けて同意した。

C. 研究結果

症例は、52歳時に小脳性運動失調発症した歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症患者、ATN1 locus 19/56 repeat。56歳時に視力低下を自覚し眼科受診。視力は、右0.3 (0.4)、左0.15 (矯正不能)。前眼部：両白内障、左角膜浮腫。眼底：黄斑部、視神経に異常なし。中心角膜厚：右618 μm 、左744 μm 。スペキュラマイクロスコープによる角膜内皮密度を測定したが、角膜浮腫のため測定不能。左眼白内障に対して手術を施行したところ、角膜浮腫の増悪を認め、左視力0.08 (矯正不能)となった。白内障術後1ヶ月、左眼角膜内皮移植術を施行し、移植術後3ヶ月、左視力0.2 (0.4)まで改善した。移植手術から2年後、眼科的評価を行った。視力：右0.2 (0.4)、左0.3 (0.4)。前眼部：右白内障、左眼内レンズ、両角膜清明。中心角膜厚：右543 μm 、左644 μm 。角膜内皮密度：右921/mm²、左2,053/mm²と改善して

いた。

D. 考察

顕著な角膜内皮障害のため、角膜内皮移植を要したDRPLA患者を経験した。DRPLA患者の角膜内皮細胞密度低下は、複数の報告があり、関連が示唆されている。ただ、subclinicalな所見であり、これまで積極的な検索はされていなかった。DRPLA患者における角膜異常の頻度と、経時的な変化は、不明であり、今後の課題である。

E. 結論

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症では、潜在的に角膜障害を合併している可能性がある。また、角膜障害の頻度・程度について、十分わかっておらず、眼科的評価を積極的に行う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yumi Hashimoto, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Takashi Matsukawa, Tatsushi Toda, Koji Kakisu, Yuichi Hori, Suguru Nakagawa, Tetsuya Toyono, Junko Yoshida, Tomohiko Usui, Satoru Yamagami, Makoto Aihara, and Takashi Miyai. A Case of Irreversible Corneal Edema Associated with Dentatorubropallidolusian Atrophy Following Corneal Endothelial Transplantation. SN Comprehensive Clinical Medicine volume 3, pages2029–2032 (2021)

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 特記すべき事項なし

CANVASにおける線維束性収縮と運動ニューロン障害

研究分担者 田中 章景 横浜市立大学医学研究科

研究要旨

遺伝子検査で診断された CANVAS 例 6 例に、電気生理学的検査を施行し運動神経の障害について検討を行った。AAGGG リpeat 延長を伴う 4 例では fasciculation を含め臨床的な運動神経の障害はみられず、電気生理学的検査でも異常を認めなかった。ACAGG リpeat 延長を伴う 2 例のうちの 1 例は、診察上、筋力低下はないものの fasciculation を認めた。しかし、MCS・RNS の異常はなく、針筋電図でも fasciculation potential は認められなかった。一方、随意収縮時に高振幅長持続電位・動員減少を認めたことから、診察上の fasciculation は contraction fasciculation であると考えられた。もう 1 例では、筋力低下および fasciculation がみられ、MCS における複合筋活動電位の振幅低下、RNS での漸減現象、針筋電図における fasciculation potential、随意収縮時の高振幅長持続電位・動員減少を認めた。CANVAS の ACAGG リpeat 延長例では fasciculation がみられ、運動神経障害を併存していると考えられたが、その病態は真の fasciculation であるものと、contraction fasciculation によるものが混在している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)は2011年にSz mulewiczらが提唱した疾患であり、両側前庭機能障害 小脳性運動失調、感覚障害を三徴とする。感覚障害は三叉神経節・後根神経節の障害によるneuropathyとされている。電気生理学的には、神経伝導検査におけるSNAP消失、blink reflexの消失、体制誘発感覚電位や聴覚誘発電位での異常が報告されていた。

この疾患の原因遺伝子はRFC1であることが2019年に報告され、その遺伝子異常はRFC1のイントロンにおけるホモ接合性のAAGGGリpeat延長であることが判明した。遺伝子異常に基づき診断されたCANVAS例の神経伝導検査では、non-length-dependent sensory neuropathyがみられる一方で多くの例で運動神経伝導速度検査は正常と報告された。しかし、臨床的にみられるfasciculationの有無、針筋電図所見については不明であった。

一方、アジア太平洋家系でのRFC1のACAGGリpeat延長例が2020年に報告されると、その臨床的特徴として、下肢の筋力低下や臨床上的fasciculationと高CK血症を呈し、神経伝導検査でsensorimotor neuropathy、筋生検で神経原性変化、針筋電図で広範に軽度のchronic motor unit lossを示す例が存在することが明らかになってきた。しかし、fasciculation potentialについての記載は不明確であった。そこで、本検討ではCANVASにおける運動神経障害、fasciculationについて電気生理学的に明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

横浜市立大学関連施設の症例で、エクソーム解析を含め既知の遺伝子異常が同定されていなかった脊髄小脳変性症70例のうち、RFC1の遺伝子検査で確定診断したCANVAS患者6例(AAGGGリpeat延長4例、ACAGGリpeat延長2例)について、神経伝導検査・神経反復刺激試験・針筋電図検査を施行した。神経反復刺激試験では、短母指外転筋・小指外転筋・指

伸筋・僧帽筋・三角筋・尾翼筋において、3Hzの刺激で4発目のCMAP振幅の漸減率>5%を陽性と判定した。また、針筋電図検査においては、fasciculation potentialの有無を完全安静で3分間観察して確認した。

(倫理面への配慮)

本検討は、日常診療上行う電気生理検査の範囲内の検討であり、検査は患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

AAGGGリpeat延長例4例においては、筋力低下・fasciculation potentialや、運動神経の電気生理検査で異常は認めなかった。ACAGGリpeat延長例のうち、1例では筋力低下はないが視診上のfasciculationを認めた。運動神経伝導検査は正常、神経反復刺激試験でdecrementはみられなかった。針筋電図ではrecruitment低下とgiant MUPが明確であったが、fasciculation potentialはみられなかったことより、視診上のfasciculationはcontraction fasciculationが疑われた。もう1例のACAGGリpeat延長例では筋力低下と視診上のfasciculationがみられ、運動神経伝導検査でCMAP振幅低下、神経反復刺激試験でdecrementを認めた。また、針筋電図ではfibrillation/positive sharp wave、fasciculation potentialがみられ、視診上のfasciculationは真のfasciculationと考えられた。

D. 考察

CANVAS患者6例の運動系の評価を行ったところ、ACAGGリpeat延長による2例で視診上のfasciculationを認めた。筋力低下のなかった比較的長期経過の1例では、fasciculation potentialを認めず、inactive neurogenic changeが目立ち、contraction fasciculationを疑った。筋力低下があった比較的経過の短い1例では、inactive neurogenic changeとともにfasciculation potentialを認め、真のfasciculationと考えられた。CANVASでは、遺伝

子異常が明らかになって以来、これまで考えられていた異常に多彩な臨床像を示すことが明らかになりつつある。この中でも運動ニューロンの障害に起因する症候である fasciculation も、注意深い観察により明らかになる重要な臨床症候である。本検討により、一見、同じように見える fasciculation でも、電気生理学的に検討すると異なる病態を反映していることが示唆された。

E. 結論

CANVAS の ACAGG リピート延長例で臨床的にみられる fasciculation は、針筋電図所見の結果からは、病態が単一ではない可能性が考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyatake S, Yoshida K, Koshimizu E, Doi H, Yamada M, Miyaji Y, Ueda N, Tsuyuzaki J, Kodaira M, Onoue H, Taguri M, Imamura S, Fukuda H, Hamanaka K, Fujita A, Satoh M, Miyama T, Watanabe N, Kurita Y, Okubo M, Tanaka K, Kishida H, Koyano S, Takahashi T, Ono Y, Higashida K, Yoshikura N, Ogata K, Kato R, Tsuchida N, Uchiyama Y, Miyake N, Shimohata T, Tanaka F, Mizuguchi T, Matsumoto N. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. *Brain*. 2022 in press
- 2) Ogata S, Ishi Y, Asano K, Kobayashi E, Kubota S, Takahashi K, Miyaji Y, Higashiyama Y, Joki H, Doi H, Koga M, Takeuchi H, Tanaka F. Sensory Ataxic Guillain-Barré Syndrome with Dysgeusia after mRNA COVID-19 Vaccination. *Intern Med*. 2022 in press
- 3) Kytövuori L, Sipilä J, Doi H, Hurme-Niiranen A, Siitonen A, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Tanaka F, Majamaa K. Biallelic expansion in

RFC1 as a rare cause of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 8(1):6, 2022

- 4) Kimura M, Hashiguchi S, Tanaka K, Hagiwara M, Takahashi K, Miyaji Y, Joki H, Doi H, Koga M, Takeuchi H, Tanaka F. Takotsubo Cardiomyopathy in Bickerstaff Brainstem Encephalitis Triggered by COVID-19. *Front Neurol*. 12:822247, 2021
- 5) Lipponen J, Helisalme S, Raivo J, Siitonen A, Doi H, Rusanen H, Lehtilahti M, Ryytty M, Laakso M, Tanaka F, Majamaa K, Kytövuori L. Molecular epidemiology of hereditary ataxia in Finland. *BMC Neurol*. 21(1):382, 2021
- 6) Kubota S, Doi H, Koyano S, Tanaka K, Komiya H, Katsumoto A, Ikeda S, Hashiguchi S, Nakamura H, Fukai R, Takahashi K, Kunii M, Tada M, Takeuchi H, Tanaka F. SGTA associates with intracellular aggregates in neurodegenerative diseases. *Mol Brain*. 14(1):59, 2021
- 7) 田中 章景, 土井 宏. 脊髄小脳変性症 疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用 技術情報会

2. 学会発表

Doi H, Nakamura H, Miyatake S, Mitsunashi S, Okubo M, Kudo Y, Asano T, Kubota S, Kunii M, Tanaka K, Tada M, Joki H, Ueda N, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Clinical features of three cases with cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). 第62回日本神経学会学術大会 (WEB開催) 2021.5

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

多系統萎縮症の早期診断と突然死の予測システム開発

研究分担者：渡辺宏久 藤田医科大学医学部 脳神経内科学

研究協力者：長尾 龍之介¹⁾、水谷 泰彰¹⁾、伊藤 瑞規¹⁾、植田 晃広¹⁾、島 さゆり¹⁾、外山 宏²⁾、山下 典生³⁾、
蝦名 潤哉⁴⁾、原 一洋⁵⁾、川畑 和也⁵⁾、勝野 雅央⁵⁾、祖父江 元⁶⁾

1) 藤田医科大学脳神経内科、2) 同放射線科、3) 岩手医科大学、医歯薬総合研究所、4) 東邦大学脳神経内科、
5) 名古屋大学脳神経内科、6) 愛知医科大学

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)においてセロトニン代謝産物である 5-HIAA が有意に低下していることを見出した。またドパミントランスポーターイメーシングを応用した中脳から橋におけるセロトニントランスポーターの可視化システム開発を進め、後頭葉の自動 ROI 設定による半定量が可能となった。また、個別解析可能な脳容積画像 (iVAC)の社会実装へ向けて、企業との連携を推進した。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) の早期診断は必ずしも容易ではない。また、突然死の予測は極めて困難である。我々は、早期診断では、MRI個別脳容積画像(iVAC)の開発と普及を進めるとともに、突然死については、その欠乏がMSAにおける呼吸・循環系に影響を及ぼすことが推定されている脳幹のセロトニン可視化研究を進めることを目的とした。

B. 研究方法

iVAC では健常者 189 例を用いて年齢、性別、頭蓋内容積を共変量として採択し、これらの影響を考慮した個別脳容積画像データベースを構築した。これを用い、MSA 53 例と年齢、性別、罹病期間をマッチさせたパーキンソン病 (PD) 53 例で、橋/中小脳脚と被殻における Z スコア 2 以上で、特徴的な形態を示す萎縮所見の頻度を算出した。

5-HIAA 研究の対象は当施設に通院中または入院歴がある MSA 58 例(possible 6 例、probable 52 例、MSA-C 38 例、MSA-P 20 例、男性 30 名、女性 28 名、平均年齢 62.56 歳、平均罹病期間 29.51 か月)とコントロール群 30 名(男性 21 名、女性 9 名、平均年齢 65.6 歳)。MSA 群とコントロール群で髄液 5-HIAA を比較し、MSA 群のうち 24 例(possible 1 例、probable 23 例、MSA-P 12 名、MSA-C 12 名、男性 13 名、女性 11 名、平均年齢 63.3 歳、平均罹病期間 39.4 か月)で臨床スコアとの相関を検討した。

セロトニンの可視化については、MRI は Titan 3T (キヤノンメディカルシステムズ) T1 強調画像、SPECT 装置は GCA-9300R (キヤノンメディカルシステムズ)、減弱補正用の頭部 CT 撮影は Somatom Definition AS_mCT (PET-CT) (シーメンス)、コリメータは HR-fanbeam を用い、収集マトリクス 128x128、収集時間 32 分、TEW 散乱線補正、CT-AC (CT based attenuation correction) 下でデータの収集を行った。分解能を向上する目的で、phantom 実験で有用性を確認したコリメータ開口補正も用いた。

画像再合成は、Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM)、画像フュージョンと ROI 設定には MIRADA XD、局所 SBR (specific to nonspecific binding ratios) 分布画像には Viria を使用した。SBR 画像算出用の参照部位は後頭葉とし、被験者 MRI 画像と SPECT 画像を位置合せ後、MRI にて後頭葉皮質を抽出し、得られた ROI を SPECT 画像へ貼り付けてカウントを計測した。次に、被写体内から放出された γ 線は、被写体内で減弱を受けるため、被写体外で検出される γ 線の量は被写体内の実際とは異なる。特に SPECT では、一度の崩壊過程で 1 つの光子しか放出しないので、減弱の補正は重要である。一般には同じく体内の透過率を測定する CT 値を Bilinear 法により変換することで得られる線減弱係数を用いた減弱補正が広く採用されている。一方、神経変性疾患診療では、MRI を用いるため、MRI を用いた減弱マップの作成を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研究計画書について藤田医科大学ならびに名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部MRIなどは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護される。

C. 研究結果

iVACでは、MSA-PとPDの鑑別において感度95.0%、特異度96.2%の結果が得られた。国際誌に採択され、Splik Inc. と共同で社会実装を進めている。

髄液5-HIAAは、コントロール群と比べてMSA群で優位に低下しており(MSA群 10.11ng/mL(1.7-23.7 ng/mL)、コントロール群17.28(4.5-38.6)ng/mL、P<0.001)、MSA-P群はMSA-C群に比βして低下している傾向があった(MSA-C群 11.19(1.7-23.7) ng/mL、MSA-P群 8.05(1.7-15.1ng/mL))。また、網羅的な臨床ス

コアを確認したMSA 24例における髄液5-HIAAはGDSと相関する傾向を認めた($r=0.34$)。さらに、髄液5-HIAA高値群ではSCOPA-AUT高値の例を認めず、髄液5-HIAAは自律神経不全の広がりに影響していると考えられた。

縫線核のSPECT画像は、コリメーターの開口補正により明瞭化した。また、後頭葉をリファレンスとすることで、縫線核の局所SBRをZスコアで表現したSBR定量画像の取得にも成功した。SBR定量画像にすることで、他領域の描出が抑えられセロトニン集積が明瞭になることが確認され、患者間で画像を比較することが可能となった。MRI減弱マップについては、減弱補正に用いる画像として、頭蓋骨のCT値とMRI画像における頭蓋骨部分の信号強度との関係の検討では、T2強調画像が最もCT画像に近い値を得られることが明らかとなり、これを用いたMRI信号強度とCT値との関係では、 $R^2=0.7974$ と高い相関を示し、補正式を得ることができた。DAT-SPECTでもCT-ACと同等の毛かを得た。

D. 考察

iVACは、脳容積の個人差、性別、年齢などを共変量として取り扱うことで、それらの影響を最小限に出来る点においてVSRADよりも優れていると考えられる手法である。本解析手法が国際的にも認められた事から、幅広く利活用可能なツールとなるように、企業とタイアップして実用化を進めている。MSAの髄液における5-HIAAの低下は、脳内セロトニン神経細胞の減少を反映すると考えられ、うつ状態や自律神経不全の広がりとの相関を認めたことは、突然死との関係を考える上で興味深い。セロトニン画像については、自動ROIを併用したSBR定量画像を得られるようになったことが大きな進展であり、今後5-HIAAとの相関を含めて検討していく。

E. 結論

MSAの早期診断手法や、突然死に関連するセロトニン異常に関する研究が順調に進んだ。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ebina J, Hara K, Watanabe H, Kawabata K, Yamashita F, Kawaguchi A, Yoshida Y, Kato T, Ogura A, Masuda M, Ohdake R, Mori D, Maesawa S, Katsuno M, Kano O, Sobue G. Individual voxel-based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Sep;90:114-119.

2. 学会発表

Hirohisa Watanabe. Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. 2021 5th Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2021/01/16. Taipei

Hirohisa Watanabe. Multiple System Atrophy: What's New? ICKMDS 2021. 2021/12/11. Seoul

Hirohisa Watanabe. Diagnostic Approach to Ataxias. MDS Virtual Congress 2021. 2021/09/19

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

脊髄小脳変性症における上肢運動失調の定量評価に関する研究

研究分担者 勝野 雅央 名古屋大学医学部医学系研究科 神経内科学

研究要旨

脊髄小脳変性症患者の重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することを目的に、我々は上肢運動機能評価のためのデバイスを用い、上肢運動失調の定量評価を行った。評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用し評価した。本年度は、新たな被験者を登録するとともに、蓄積したデータを解析し、上肢の運動失調を定量的に評価する新規の指標 **distortion index** を開発した。新規の指標の妥当性および信頼性、重症度の変化を鋭敏に検出できるかを検討したところ、**distortion index** は従来の評価指標ともよく相関し、信頼性も高く、従来の評価指標では検出できない微小な変化を鋭敏に検出することが可能であった。今回開発した **distortion index** は、脊髄小脳変性症の治験における評価指標への応用が期待できると考えた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症は確立された根本的治療の存在しない緩徐進行性の希少疾患群である。近年の研究により分子レベルの病態解明が進んでおり、病態を反映する客観的指標を同定し、各疾患・病型の自然歴を定量的に解析することが、病態修飾治療法の開発に向けて重要となってきた¹⁾²⁾。しかし、比較的研究が進んでいる多系統萎縮症を除き、脊髄小脳変性のバイオマーカーや自然歴に関する詳細な検討を行った研究は少ない³⁾⁴⁾。

本研究の最終目的は、脊髄小脳変性症患者の上肢運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することである。本年度は新たな被験者を登録するとともに、過去に蓄積したデータを解析し、上肢の運動失調を定量的に評価する新規の指標を開発した。また、新規の指標の妥当性および信頼性、重症度の変化を鋭敏に検出可能かに関して検討を行った。

B. 研究方法

令和3年4月から令和4年3月までに当院脳神経内科を受診した、遺伝性脊髄小脳変性症確定例またはその疑いのある患者と、健康被験者を対象とした。

評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用し、上肢運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測には、中央に11.0cmの障壁を設置し、水平方向に18.0cm離れた2点間に高さ8.0cmの水平方向に押すボタンを設置し、水平方向に12.3cm離れた2点間には底面に垂直方向に押すボタンを設置した(図1)。Geomagic Touch®では10m 秒毎のペン先端

の3次元座標が測定可能であるため、左右のボタン間を9.5往復するのにかかる軌跡長、時間、速度、1往復毎の距離・時間・速度の変動係数を測定した。また軌跡のゆがみを定量化するために、実際の軌跡に対して最適な近似曲線を作成し、実際の軌跡と近似曲線とのずれに対して平均二乗誤差を用いて数値化した **distortion index** を開発し、計測した。

被験者には図1に示す組み合わせで、各ボタン間を利き手と非利き手で、それぞれ9.5往復ずつ素早く押すように指示した。測定時の慣れの影響やエラーの影響を最小限にするため、9.5往復のうち初回1往復、最後0.5往復、最も時間を要した1往復を解析対象外とし、合計7往復を解析対象とした。また運動失調の左右差の影響を除くため、合計8タスクの平均値を解析対象とした。

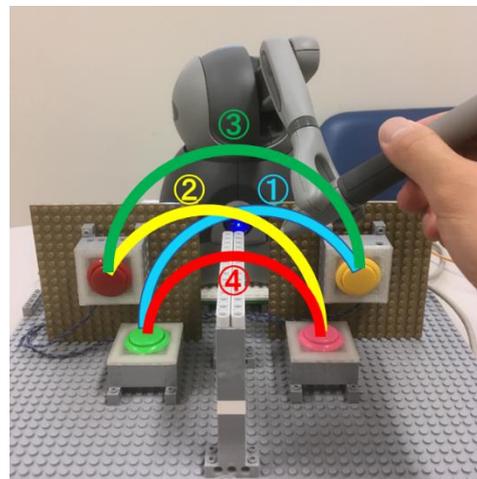


図1.Geomagic Touch®を用いた失調測定器

評価デバイスによる測定に加えて、従来の評価指標である SARA、ICARS、SARA 上肢スコア、ICARS 上肢スコア、9-hole peg test (9HPT) を評価した。来院可能な被験者には 12 ヶ月後にも同様の評価を行った。また検査の信頼性確認目的に、同意の得られた少数の被験者を対象に、1~5 週間後に再評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を受け実施した。被験者には文書で説明し文書による同意を得た。

C. 研究結果

評価対象は、遺伝性脊髄小脳失調症患者 42 例 (SCA2 1 例、MJD/SCA3 9 例、SCA6 10 例、SCA31 10 例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄小脳失調症 12 例)、及び健康被験者 33 例である。このうち遺伝性脊髄小脳失調症患者 30 例と健康被験者 16 例に対し、12 ヶ月後にも同様の評価を実施した。

被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 60.6 ± 10.7 歳、健康被験者 59.6 ± 11.6 歳であった。脊髄小脳失調症の罹病期間は 9.2 ± 4.8 年で SARA スコアは 14.4 ± 5.8 点であった。

失調測定器によるパラメータ (軌跡長・時間・速度・変動係数・distortion index) はいずれも健常群と比較して統計学的に有意な差を認めた (表 1)。

表 1.各パラメータの患者群と健常群の比較

	SCA (n = 42)	HC (n = 33)	p 値
軌跡長 (mm)	3764 ± 294	3478 ± 182	<0.001
時間 (sec)	13.7 ± 5.6	7.1 ± 1.1	<0.001
速度 (mm/sec)	311 ± 93	510 ± 80	<0.001
軌跡長 変動係数	0.065 ± 0.016	0.045 ± 0.009	<0.001
時間 変動係数	0.097 ± 0.032	0.060 ± 0.020	<0.001
速度 変動係数	0.081 ± 0.021	0.053 ± 0.012	<0.001
Distortion index	1.07 ± 0.33	0.55 ± 0.11	<0.001

各パラメータのうち、SARA スコア、ICARS スコアと最もよく相関したのは平均速度で、SARA 上肢スコア、ICARS 上肢スコアと最もよく相関したのは distortion index であった (表 2)。

7 名の被験者で 1 週間から 5 週間後に再検査を行い、両検査間での級内相関係数 ICC (1,1) を求めた。変動係数以外のパラメータはいずれも非常に高い信頼性を認めた (軌跡長 ICC=0.967、時間 ICC=0.963、速度

ICC=0.972、distortion index ICC=0.984)。

表 2.従来の指標と各パラメータの相関係数

	SARA	SARA 上肢スコア	ICARS	ICARS 上肢スコア
9HPT	0.711	0.614	0.712	0.672
軌跡長	0.392	0.474	0.413	0.382
時間	0.695	0.518	0.724	0.660
速度	-0.792	-0.563	-0.797	-0.718
軌跡長 変動係数	0.322	0.450	0.343	0.387
時間 変動係数	0.348	0.463	0.384	0.470
速度 変動係数	0.574	0.619	0.588	0.602
Distortion Index	0.636	0.647	0.683	0.722

経時的な変化に関して、30 名の患者群で 12 ヶ月後に再検したところ、SARA、ICARS は 12 ヶ月で悪化傾向を認めたが、SARA 上肢スコア、ICARS 上肢スコア、9HPT では 12 ヶ月で全く変化を認めなかった。一方、distortion index は 12 ヶ月で有意な悪化を認め、adjusted Effect Size も最高値を示した (表 3)。30 名の患者群の SARA スコアの中央値 (13.5 点) をもとに、SARA スコア 13.5 点以下の軽症群と、SARA スコア 14 点以上の重症群とで、経時的なスコアの変化を検討したところ、両群ともに distortion index は 12 ヶ月で有意な悪化を示し、adjusted Effect Size も最高値を示した。

表 3.各パラメータの患者群と健常群の比較

	初回評価時 (SD)	12ヶ月後評価時 (SD)	p 値	aES
SARA	14.3 (5.6)	15.1 (5.4)	0.115	0.14
SARA 上肢スコア	4.0 (1.7)	4.0 (1.6)	0.687	-0.05
ICARS	34.1 (13.4)	36.5 (12.8)	0.029	0.18
ICARS 上肢スコア	8.6 (3.5)	8.7 (3.4)	0.855	0.03
9HPT (sec)	44.5 (20.1)	44.5 (19.6)	0.988	0.00
軌跡長 (mm)	3716 (280)	3821 (392)	0.054	0.29
時間 (sec)	13.2 (5.1)	13.2 (5.0)	0.900	0.01
速度 (mm/sec)	316 (93)	323 (96)	0.455	0.07
軌跡長 変動係数	0.066 (0.015)	0.073 (0.023)	0.054	0.37
時間 変動係数	0.095 (0.030)	0.100 (0.040)	0.294	0.14
速度 変動係数	0.080 (0.018)	0.085 (0.020)	0.138	0.25
Distortion Index	1.04 (0.30)	1.21 (0.41)	0.004	0.45

また、12 ヶ月の経時変化をもとに、80% の検出力のもと 50% の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出した。結果、SARA スコアでは 715 名、ICARS スコアでは 359 名、distortion index では 193 名であった (図 2)。

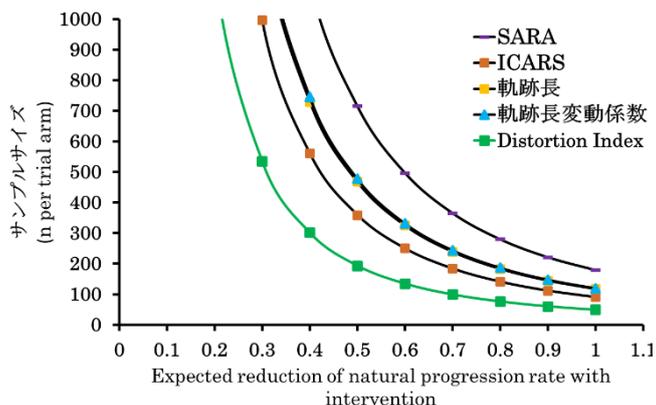


図 2.12 ヶ月における治療効果を確認するのに必要な症例数

D. 考察

現在脊髄小脳変性症の重症度を評価する際には SARA、ICARS などの臨床評価尺度が用いられるが、これらの評価尺度の限界として、評価者間・評価者内誤差が生じうる可能性や 3～6 カ月間の限られた試験期間の変化を鋭敏に捉えることができないことが指摘されている。今回我々が開発した失調評価デバイスによる評価では、機械による評価であるため評価者間・評価者内誤差は生じる可能性はなく、また検査の再現性も良好であった。今回開発した distortion index は SARA 上肢スコア、ICARS 上肢スコアとよく相関し、検査の信頼性も高く、患者の重症度に関係なく 12 ヶ月での変化を鋭敏に捉える事が可能であった。さらに distortion index を用いた定量的評価は SARA や ICARS よりも少ないサンプルサイズで臨床試験を実施することができることから、今後治験における評価指標等への応用も期待できると考えた。

E. 結論

上肢運動失調の定量的評価指標として開発した distortion index は、SARA や ICARS などの既存の評価指標では反映されない微小な変化を検出する事が可能であり、今後自然歴評価や治療効果判定に有用であると考えられた。

【参考文献】

1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A,

Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural History of Spinocerebellar Ataxia Type 31: a 4-Year Prospective Study. *Cerebellum*. 2017; 16(2).

- 2) Moriarty A, Cook A, Hunt H, Adams ME, Cipolotti L, Giunti P. A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 22; 11: 82.
- 3) Ashley M. Brouillette, Gülin Öz, Christopher M. Gomez. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Spinocerebellar Ataxia: A Pilot Study. *Dis Markers*. 2015: 413098.
- 4) Maas RP, van Gaalen J, Klockgether T, van de Warrenbrug BP. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. *Neurology*. 2015 7; 85: 96-103.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kishimoto Y, Hashizume A, Imai Y, Nakatochi M, Yamada S, Ito D, Torii R, Nagano Y, Fujimoto H, Katsuno M. Quantitative evaluation of upper limb ataxia in spinocerebellar ataxias. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022; 9(4): 529-539.

2. 学会発表

- 1) Kishimoto Y, Hashizume A, Yamada S, Ito D, Torii R, Nakatochi M, Imai Y, Nagano Y, Fujimoto H, Katsuno M. A novel device to evaluate upper limb ataxia in the patients with spinocerebellar degeneration. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月 19 日-5 月-22 日, 京都
- 2) 岸本祥之, 橋詰淳, 山田晋一郎, 伊藤大輔, 鳥居良太, 中枿昌弘, 勝野雅央. 新規デバイスを用いた上肢運動失調の定量的評価によるバイオマーカーの開発. 第39回日本神経治療学会学術集会. 2021年10月28日-10月30日, 三重

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

特発性小脳失調症の病態解明と治療へのアプローチ

研究分担者 下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

研究要旨

ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色により、SAOA患者67名中12名（18%）の血清より細胞膜表面抗原を認識する可能性が高いneuropil抗体を検出した。neuropil抗体陽性SAOA患者の臨床的特徴として、純粋小脳失調症を呈し、錐体路徴候の合併が少ないことを明らかにした。免疫療法が施行されたneuropil抗体陽性SAOA患者の4名中2名に治療効果をもとめた。

A. 研究目的

緩徐進行性の成人発症型孤発性小脳性運動失調症の診断基準として、sporadic adult-onset ataxia of u-known etiology (SAOA) やidiopathic cerebellar a-taxia (IDCA) が報告されている。これらの臨床診断基準を満たす患者の病態は均一ではなく、自己免疫性小脳性運動失調症患者が含まれることが予想される。今回、抗体介在性の自己免疫病態に着目し、神経細胞膜表面抗体の検索と、抗体陽性患者の臨床的特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

臨床診断基準を満たした (Giordano, et al. Neurology 2017) を満たしたSAOA患者 (n=67) , MS A-C患者 (n=30) , 遺伝性脊髄小脳変性症患者 (n=20) , 健常者 (n=18) を対象とし、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色により、血清中の抗神経抗体の検索を行った。さらに染色パターンにより、小脳分子層のneu-ropilが染色される群 (neuropil抗体陽性群：神経細胞膜表面抗体の合併が予想される患者群) , 神経細胞内が染色される群 (intracellular抗体陽性群：神経細胞内抗体の合併が予想される患者群) , 染色されない群 (抗体陰性患者群) の3群に分類し臨床像を比較した。

(倫理面への配慮)

岐阜大学医学部医学研究等倫理審査委員会で承認を得て、研究を行った (許可番号2020-001) 。

C. 研究結果

SAOA患者の18%がneuropil抗体陽性群であった。この割合は、MSA-C患者 (3%) , 遺伝性脊髄小脳変性症患者 (0%) , 健常者 (0%) と比較し、有意に高値であった。SAOA患者におけるneuropil抗体陽性群は、intracellular抗体陽性群および抗体陰性群と比較し、有意に小脳外症状を認めた患者が少なく、特に錐体路徴候を合併した患者が少なかった。12名のneuropil抗体陽性SAOA患者の中、4名の患者で、ステロイド治療もしくは大量免疫グロブリン静注療法が施行された。4名中の2名の患者では、免疫療法により、小脳性運動失調症の改善が確認された。ま

たラット海馬初代培養神経細胞を用いた免疫細胞染色により、この4名の患者血清中のIgGが、神経細胞膜表面抗原を認識することを確認した。

D. 考察

18%のSAOA患者の血清より、神経細胞膜表面抗原を認識する可能性が高いneuropil抗体を検出した。この陽性率は、MSA-C、遺伝性脊髄小脳変性症、健常者と比較し優位に高値であった。従来の自己免疫性脳炎に関する報告では、神経細胞膜表面抗体は病態に直接関与することが示唆されていることから、抗体陽性SAOA患者でも、免疫療法により症状の改善が期待できる可能性がある。実際、本研究において免疫療法を施行した4名の抗体陽性患者の中、2名で有効性が確認された。今回の検討で明らかとなったneuropil抗体陽性SAOA患者の臨床的特徴である、小脳外症状を合併しない、特に錐体路徴候を伴わないことは、免疫療法の効果が期待できる、神経細胞膜表面抗体陽性のSAOA患者をスクリーニングする重要な所見と考えられた。また、今回検出したneuropil抗体は新規抗体である可能性があり、現在抗原蛋白の同定を行っている。

E. 結論

免疫療法の効果が期待できる、抗体介在性の自己免疫病態を有するSAOA患者が存在し、これら患者のスクリーニングにおいて、純粋小脳失調型の臨床像と、免疫組織染色の結果が参考になる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Akira Takekoshi, Akio Kimura, Nobuaki Yoshikura, Takayoshi Shimohata. Clinical and imaging features of idiopathic cerebellar ataxia with anti-cerebellar antibodies. MDS Virtual Congress 2021, 2021/9/17-21
- 2) 竹腰頭, 木村暁夫, 吉倉延亮, 中村勝哉, 吉田邦広, 下畑享良. 特発性小脳性運動失調症における抗小脳抗体の検索と抗体陽性患者の臨床および画像所見の特徴. 第62回日本神経学会学術大会

2021/5/19-21

3) 竹腰顕,木村暁夫,吉倉延亮,中村勝哉,吉田邦広,
下畑享良. 特発性小脳性運動失調症の34%に抗小
脳抗体を認める. 第15回パーキンソン病・運動障
害疾患コンgres 2021/7/1-2

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

特発性小脳失調症の自然歴の解明に関する研究

研究分担者 吉田邦広 信州大学医学部神経難病学講座 特任教授

研究要旨

IDCAの前向き自然歴調査を行うために、簡便で患者の日常生活動作機能の長期的変化を同時に把握可能なアンケート調査法を考案した。本年度は、IDCAとの鑑別が問題になるMSA-C 9名、遺伝性失調症（SCA6、SCA31、ほか）24名を対象に予備調査を行った。本アンケート合計値はSARAやFIMとの相関が認められ、MSA-Cと他病型の差が検出できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

これまで本研究班において特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の臨床診断基準を策定し、横断的検討を行ってきた。その結果、孤発性失調症の中でもprobable IDCAと診断される患者は圧倒的に少ないこと、IDCA患者の担当医は必ずしも運動失調症を専門とする医師ではないこと、が判明した。また、IDCAは、MSA-Cと比較し進行が緩徐で経過が長期に渡る。以上を踏まえ、今後、IDCAの前向き自然歴調査を行う際には、一般の神経内科医が日常診療の中で負担なく実施可能で、かつ患者の運動失調症状の重症度のみならず、日常生活動作機能（ability of daily life, ADL）の長期的変化を同時に把握可能な調査法が望ましいと考えている。

そこで今年度は、probable IDCA患者の、重症度とADLの長期的な変化を把握するためのアンケート調査法を考案、妥当性を検討することを目的に調査研究を行った。

B. 研究方法

対象は、IDCAとの鑑別が問題になるMSA-C 9名、遺伝性失調症（SCA6、SCA31ほか）24名。対象33名の背景は、年齢：65.3 ± 11.3歳（平均 ± 標準偏差）、罹病期間：8.6 ± 5.8年。アンケートは、小脳失調の重症度や患者のADLレベルを反映する項目を組み合わせた10項目（①歩行、②立位保持、③診察台に腰かける動作、④移乗、⑤階段昇降、⑥靴下をはく動作、⑦日常会話、⑧食事摂取、⑨排尿コントロール、⑩最近の転倒歴）とした。Webを介したアンケートの構築、データマネジメントは信州大学病院臨床研究支援センター依頼した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等を遵守し研究計画を作成し、信州大学医学部倫理委員会にて承認された。被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮して行った。

C. 研究結果

33名のSARA: 16.0 ± 7.1、本アンケート合計値: 11.8 ± 7.4であった。本アンケート合計値はSARA（相関係数 0.849, $p < 0.001$ ）と相関していた。FIMとの相関は10名で検討し、FIM（合計値）（-0.958, $p < 0.001$ ）、FIM（運動）（-0.958, $p < 0.001$ ）であった。アンケート10項目を対象に施行した因子分析では、⑩最近の転倒数と、それ以外の9項目が統合された2つの因子が抽出され、アンケート項目は大きく2つのグループに分類された。一部の対象者では①屋外の歩行や②立位保持での自立度が高いにも関わらず転倒回数が多い、ADL低下が高度で日常的に車椅子を利用している場合はむしろ転倒が起こりづらくなる、などの要因により、⑩の項目はその他の項目とやや質を異にしていると考えられた。比較的患者数の多いMSA-C群（9名）とSCA31群（10名）の群間比較では、罹病期間はSCA31（9.4 ± 7.1年）と比較し、MSA-C群（3.8 ± 1.7年）が有意に短いにも関わらず、本アンケート合計値は16.1 ± 4.9と、SCA31群（9.4 ± 4.2）と比較し有意（ $p < 0.01$ ）に高かった。一方、SARAでは有意な群間差は認めなかった。

D. 考察

少数例での予備調査ではあるが、今回開発したアンケート法は、SARAおよびFIMとの相関が認められ、MSA-Cと他病型の差が検出できる可能性が示唆された。

E. 結論

本アンケート調査法は一定の妥当性が認められた。今後は、Webを介した簡便な入力システムを構築し、本アンケート調査を用いたIDCAの前向き自然歴調査の実施を目的に研究を進展させたい。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

脊髄小脳失調症における振戦治療の分子生理学的解析

研究分担者 丸山 博文 広島大学大学院医系科学研究科教授
研究協力者 森野 豊之 徳島大学大学院医歯薬学研究部教授

研究要旨

T型カルシウムチャンネルをコードする *CACNA1G* は *SCA42* の原因遺伝子である。本症は純粋小脳型の失調症状に加えて振戦を生じることがある。この振戦に対してゾニサミドが有効であることを、臨床的および基礎的実験にて明らかにした。さらに詳細なメカニズムを解明するために、*CACNA1G* 変異がシナプス形成に及ぼす影響を解析した。

A. 研究目的

われわれは、*Cav3.1*をコードする*CACNA1G*の変異により新規の脊髄小脳変性症である*SCA42*を発症することを報告した。*SCA42*の患者は純粋小脳型の症状を呈するが、少数例において振戦を認める。これらの症例に対して低用量のゾニサミドが著効することを見出し、培養細胞を用いた電気生理学的解析から、*Cav3.1*に対するゾニサミドの新たな作用を明らかにした。本年度は、その分子機構を明らかにするため、*CACNA1G*変異がシナプス形成に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

神経系培養細胞であるNeuro 2aに、野生型および変異型*CACNA1G*を発現させ、シナプス形成の指標であるPSD-95やVGluT1, synaptophysinなどを生化学的および免疫細胞化学的に評価した。*CACNA1G*変異により、シナプス形成過程におけるPSD-95の細胞内輸送に障害が起こる可能性が示唆されたため、 γ -tubulinやKIF5Aなどの免疫細胞染色を行い、それらの細胞内局在を解析している。

（倫理面への配慮）

本研究では、遺伝子組換え生物と動物実験を行う。本学の倫理委員会にて承認された実験計画書に基づき、関係する法令を遵守しながら研究を行っている。

C. 研究結果

変異型*CACNA1G*を発現させた細胞ではシナプスのスキヤフォールドタンパク質であるPSD-95の細胞内局在に変化が認められた。PSD-95の細胞内輸送にはKIF5Aが関与すると考えられていることから、その輸送過程におけるカルシウム濃度依存性を検討している。

D. 考察

*SCA42*患者の剖検例の報告では、小脳プルキンエ

細胞の脱落や顆粒細胞樹状突起と苔状線維との興奮性シナプスとゴルジ細胞との抑制性シナプスの複合体である糸球体の形成異常が指摘されている。振戦の発生機序において、これらのシナプス形成に異常が起こることが推測され、シナプス形成に関与する分子の挙動を生化学的および免疫細胞化学的に解析した。その結果、シナプスのスキヤフォールドタンパク質として知られているPSD-95の細胞内局在に変化が生じることが示唆された。

E. 結論

*SCA42*における振戦の発症機序の原因として、*CACNA1G*変異によるシナプス形成異常が関与している可能性が示唆された。今後、さらに詳細な分子メカニズムを解析していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hara N, et al. Mol Brain. 2020 Nov 26;13(1):163.

2. 学会発表

1) Zonisamide can ameliorate the conduction of the mutant Cav3.1 that causes spinocerebellar ataxia. 原 直之, 森野豊之, 松田由喜子, 佐藤健一, 橋本浩一, 丸山博文, 川上秀史. 第62回日本神経学会学術大会（優秀演題）, 京都

2) Transcriptomic analysis using model mice of spinocerebellar ataxia 42. 松田由喜子, 森野豊之, 外丸祐介, 倉重毅志, 丸山博文, 川上秀史. 第62回日本神経学会学術大会, 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

遺伝子改変非ヒト動物及び脊髄小脳変性症の治療薬又は予防薬のスクリーニング法、特許出願、特願2018-031706、出願日：平成30年8月29日、国立大学法人広島大学、発明者：川上秀史、森野豊之、松田由喜子

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

多系統萎縮症における人工呼吸器治療による突然死への影響について

研究分担者 二村直伸 国立病院機構兵庫中央病院脳神経内科診療部長

研究要旨

運動失調症の一つである多系統萎縮症患者の気管切開後及び人工呼吸器装着後の経過や死因についてはこれまで報告が少なかったが、本研究にて生命予後改善の可能性と同時に突然死リスクの残存が示唆された。

A. 研究目的

我々は昨年度の班会議において、人工呼吸器を装着した多系統萎縮症（Multiple system atrophy: MSA）患者の死因について検討を行った。死因は感染症がもっとも多く、突然死は1例のみと少ない結果であった。MSA患者では、人工呼吸器治療により突然死のリスクが減少する可能性が考えられた。しかし、突然死に関しては気管切開患者では報告があるものの、人工呼吸器装着患者での報告はほとんどない。そこで我々は、人工呼吸器を装着したMSA患者と人工呼吸器の装着は行わず気管切開のみを行ったMSA患者とを比較し、人工呼吸器治療による突然死への影響を評価した。

B. 研究方法

2000年1月1日から2021年9月1日までに当院神経難病病棟に長期入院し死亡した気管切開・人工呼吸器治療を行ったdefiniteまたはprobable MSA患者を対象とした。診療録から、気管切開・人工呼吸器を行った時期、生存期間、死因などを後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

当院倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

調査期間中に気管切開のみを行った22例および人工呼吸器を装着した14例のMSA患者が死亡した。両者では臨床病型（MSA-C/MSA-P）や性別に違いはなかったが、人工呼吸器装着例では発症年齢が有意に若かった（60.5歳 vs 54.6歳, $P=0.04$ ）。突然死は人工呼吸器装着群で有意に少ない結果であった（7.7% vs 45.5%, $P=0.02$ ）。また、人工呼吸器を装着したMSA患者では、気管切開のみの場合と

比較して平均生存期間が有意に延長していた（15.0年 vs 9.3年, $P=0.03$ ）。

D. 考察およびE. 結論

人工呼吸器治療は、MSA患者において突然死のリスクを減少させ、生存期間を延長させる可能性が示唆された。ただし、人工呼吸器治療は延命効果だけではなく、患者および家族の同意のもと倫理的な観点からも検討すべきであり、実施に当たっては慎重な判断が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坂下 建人, 西田 勝也, 二村 直伸. 気管切開後および人工呼吸器装着後の多系統萎縮症患者の長期予後. 難病と在宅ケア 2021;27:58-60.
- 2) Nishida K, Sakashita K, Yamasaki H, Futamura N. Impact of tracheostomy invasive ventilation on survival in Japanese patients with multiple system atrophy [published online ahead of print, 2022 Jan 14]. Parkinsonism Relat Disord. 2022;S1353-020(22)00008-6. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.01.008

2. 学会発表

坂下建人, 二村直伸, 武中優, 西田勝也, 横田一郎, 安藤竜起, 西本啓介, 山崎浩, 河本邦彦, 三谷真紀, 陣内研二, 舟川格. 人工呼吸器を装着した多系統萎縮症患者の死因と予後. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月19日～22日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

運動失調症患者における客観的生理学的診断指標の開発（自律神経機能検査）

研究分担者 花島 律子 鳥取大学医学部・脳神経医科学講座脳神経内科分野・教授

研究要旨

多系統萎縮症診断において重要な、自律神経症状を臨床現場で簡便に検出可能な方法を確立し、診断精度を高めることを目的とした。従来の方法では施行が限られる発汗機能の代わりに、近年開発された簡便で非侵襲的な皮膚発汗機能検査法によりelectrochemical skin conductance (ESC; 単位 μ S)を測定し、脊髄小脳変性症患者での変化を検証した。多系統萎縮症(MSA) 8名(MSA-C 5名、MSA-P 3名)、遺伝性脊髄小脳変性症(SCA) 7名と純粋自律神経不全症(PAF) 3名、健常人(HC) 7名を対象として、手掌および足底のESCを測定した。結果、手掌のESCはMSA群ではSCA群およびHC群と比べて有意に低下していた。対してMSA群の足底ESCは他群と比較して有意差がなかった。MSAの発汗機能異常の検出に手掌のESCが有効である可能性があり、簡便に検出できることから診断に役立つ可能性が考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症の臨床診断において、自律神経症状の存在が大きな意味をもつ。しかし、臨床の現場で自律神経障害を簡便に調べる方法が少ない。特に発汗機能は、一般的にはヨウ素デンプン反応を利用した全身温熱発汗検査が用いられるが、この検査は試行に手間がかかり簡単に外来で行える検査ではないため、臨床の現場では広く発汗機能が評価されているとはいえない。また、定量的な評価も困難な検査である。多系統萎縮症の臨床診断および重症度評価に用いる簡便な自律神経検査の開発が求められている。本研究では、近年開発された簡便かつ非侵襲的な皮膚発汗機能検査を用いて、多系統萎縮症を含む脊髄小脳変性症患者の皮膚発汗機能の評価することで、病初期からの自律神経障害を検出し、診断役立てられないか明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、多系統萎縮症(MSA) 8名(MSA-C 5名、MSA-P 3名)、遺伝性脊髄小脳変性症(SCA) 7名(MJD/SCA3 1名、SCA6 3名、SCA31 3名)とした。コントロールとした純粋自律神経不全症(PAF) 3名、健常人(HC) 7名も対象とした。

皮膚発汗機能検査は SUDOSCAN (Impeto Medical社製)を用いた。ステンレススチール電極に両手掌・両足底を載せて4V未満の低電圧をかけることで汗腺の塩素イオンが惹きつけられ、塩素イオンとニッケルとの間で電気化学反応が起こる現象を利用して、electrochemical skin conductance (ESC; 単位 μ S)を測定し、皮膚発汗機能指標とした。

(倫理面への配慮)

鳥取大学医学倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

手掌のESCは、MSA群で 48.3 ± 10.1 (SD)、SCA群で 66.6 ± 15.4 (SD)、PAF群で 16.8 ± 5.2 (SD)、HC群で 67.6 ± 9.0 (SD)であり、MSA群ではSCA群およびHC群と比べて有意に低下していた。またPAF群ではSCA群・MSA群・HC群のいずれと比べても有意にESCが低下していた。SCA群とHC群の間には明らかな差を認めなかった。

一方、足底のESCは、MSA群で 56.4 ± 19.8 (SD)、SCA群で 67.1 ± 7.8 (SD)、PAF群で 18.8 ± 5.8 (SD)、HC群で 72.6 ± 7.5 (SD)であり、MSA・SCA・HCの3群の間には優位な差を認めなかったが、PAF群では他の3群のいずれと比べても有意にESCが低下していた。

D. 考察

SUDOSCANにより測定されるESCを用いて、簡便に皮膚発汗機能を定量的に評価できる。手掌のESCを用いることによりMSAとSCAの鑑別に有用である可能性があると考えられた。

E. 結論

ESCによる皮膚発汗機能がMSAとSCAの鑑別診断の有用である可能性が示唆された。今後症例の蓄積が必要である。MSAのバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

また、臨床スケールとの対応を行うとともに、経時的な変化についても検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

RFC1反復配列伸長を伴うataxic neuropathyの臨床像

研究分担者 和泉唯信 徳島大学大学院臨床神経科学分野（脳神経内科）

研究要旨

感覚性失調を伴うニューロパチーが先行した Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) 1例において、*RFC1*の非翻訳領域における配列反復伸長ホモ接合変異を認めた。本例の後方視的評価により、両親の血族婚、慢性咳嗽の既往、比較的腱反射が保たれることなどが、本変異を疑う特徴と考えられた。

A. 研究目的

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS)の原因として報告された*RFC1*の非翻訳領域における配列反復伸長ホモ接合変異は、近年慢性特発性軸索性ニューロパチー (CIAP)の原因の一つとしても注目されている。経験したCANVAS例のニューロパチーについて詳細を報告する。

B. 研究方法

*RFC1*変異が判明したCIAPの1例の診療録を後方視的に、既報告との比較を踏まえて評価した。

(倫理面への配慮)

本患者の遺伝子解析は徳島大学病院倫理委員会の承認を受けている。遺伝子解析の実施にあたっては患者本人に説明を行い文書で同意を得ている。

C. 研究結果

60代男性、同胞4名の第4子長男、両親が血族婚で、両親は未発症、姉2名が類症を発症していた。45歳時に両下肢感覚鈍麻を自覚し年単位で進行性にその範囲が拡大した。感覚鈍麻の自覚から約10年後に失調歩行も生じた。反復性の咳嗽の既往があった。脳神経正常、複視や眼振なし、Romberg徴候陽性、四肢に小脳性協調運動障害を示唆する所見はなかった。腱反射は正常

で、下肢に左右対称性中等度振動覚低下を認めしたが、表在感覚は正常で、自律神経障害はなかった。神経伝導検査では上下肢でSNAPが消失していたが、CMAPは正常範囲だった。腓腹神経生検所見は、再生像が乏しく一様な中等度の有髄線維脱落を示し、電顕像ではごくわずかな無髄線維密度の低下を認めた。感覚性ニューロパチーの臨床像に矛盾しないと考えた。

D. 考察

CIAPの原因の一つとして*RFC1*ホモ接合変異を考慮する必要がある。血族婚、慢性咳嗽の既往、感覚性ニューロパチーを示唆する神経伝導検査所見でありながら比較的腱反射が保たれることは、本疾患を示唆する特徴の可能性はある。

E. 結論

ニューロパチーが先行した*RFC1*ホモ接合変異によるCANVAS例を経験した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

南九州地域を中心とした小脳性運動失調症におけるRFC1遺伝子解析

分担研究員：高嶋 博¹⁾，

研究協力者；安藤匡宏¹⁾，樋口雄二郎¹⁾，崎山佑介¹⁾，袁 軍輝¹⁾，吉村明子¹⁾，武井 潤¹⁾，平松 有¹⁾，橋口昭大¹⁾，岡本裕嗣^{1) 2)}，松浦英治¹⁾

1) 鹿児島大学大学院大学院 脳神経内科・老年病学講座

2) 鹿児島大学医学部保健学科基礎理学療法学講座

研究要旨

当科では2000年以降、主に南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例の包括的遺伝子解析を実施してきたが、*RFC1* 遺伝子については未解析であった。本研究では原因未同定かつ常染色体優性遺伝形式をとらない842症例を対象に*RFC1* 遺伝子の異常伸長について解析を行い、臨床的・遺伝学的検討を行った。結果、異常伸長を17症例同定した。地域的な集積はなく普遍的に存在していると考えられた。発症年齢は50.5±17歳と高齢発症で、表現型はCANVAS、小脳失調+感覚ニューロパチー、純粋小脳型、小脳失調+Parkinsonism、小脳失調+認知機能障害など多様であった。今後はリピート数の解析や、他疾患における*RFC1* 遺伝子解析を行う必要がある。

A. 研究目的

当科では2000年以降、主に南九州地域(鹿児島、宮崎、大分、沖縄)・愛媛県における遺伝性運動失調症疑い症例の包括的遺伝子解析 [SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLA, FXTAS, GSS] を継続して実施している。2019年にCANVAS (Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome)の原因遺伝子として*RFC1*遺伝子のイントロンにおけるホモ接合性のAAGGGリピート伸張異常が報告され、本邦を含めて世界各国から追報がなされているが、当科では未解析であった。本研究では原因未同定例(明らかな常染色体顕性遺伝を除く)を対象に*RFC1*遺伝子の変異スクリーニングを行い、臨床的・遺伝学的検討を行った。

B. 研究方法

【対象】主に南九州地域(鹿児島県、宮崎県、大分県、沖縄県)・愛媛県などに在住の遺伝性運動失調症疑い症例1291例についてDNAを収集した。本研究では遺伝性運動失調症疑い症例1291例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLA, FXTASおよびGSS (PRNP, P102L変異) の変異解析ならびに一部の症例に対しては全エクソームを行い、陽性例333例を除外した。また常染色体優性を示唆する家族歴を有する116症例を除外した842症例を対象とした。

【方法】まず、*RFC1*遺伝子のリピート伸張異常の有無をPCR-電気泳動法にて行った。次に、リピート伸長の配列を確認するために、病的と報告のある(AAGGG)exp, (ACAGG)expと良性と報告のある(AAAAG)exp, (AAAGG)expを対象とし、repeat-primed PCRにておこなった。ホモ接合性の異常

伸長を認めた症例については発症年齢、表現型、画像所見などについて臨床遺伝学的検討を行なった。

(倫理面への配慮)

これらの実験に使用するDNA検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的(遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および嚴重な保存)について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

C. 研究結果

*RFC1*遺伝子の異常伸長を17症例同定した。リピートモチーフは(AAGGG)exp/(AAGGG)exp 8症例、(ACAGG)exp / (ACAGG)exp 4症例、(AAGGG)exp / (ACAGG)exp 4症例、(AAGGG)exp / (AAAAGG)10-25(AAAGG)exp 1症例であった。地域分布は鹿児島8症例、愛媛3症例、沖縄2症例、大分・宮崎・福岡・島根1症例であった。陽性者数と検査者数はおおむね相関しており、地域的な集積はなく普遍的に存在していると考えられた。臨床症状の解析において発症年齢は50.5±17歳で、既報告のとおり高齢発症であった。表現型はCANVAS(小脳失調、ニューロパチー、前庭障害)以外に小脳失調+感覚ニューロパチー、純粋小脳型、小脳失調+Parkinsonism、小脳失調+認知機能障害などが見られた。頭部MRIでは小脳萎縮のみの症例や脳幹萎縮(hot cross bun sign, MCP signも共に陽性)を認める症例も認めた。今後はリピート数の解析や、他疾患における*RFC1*遺伝子解析を行う必要がある。

D. 考察

2019年にCANVASの原因として*RFCl*遺伝子のイントロンにおけるホモ接合性リピートが報告され、本邦を含めて追報がなされているが、脳神経内科医における認知度は高いとはいえない。我々も昨年度までは未解析であった。CANVASという特徴的な表現型があるため、実際の疾患スペクトラムの多様性があまり知られていないと思われる。今回同定した17症例において、CANVASと診断される症例は2例のみであり、15症例は純粋小脳型を含めた多様な表現型を呈していた。*RFCl*遺伝子関連疾患に見られる症状は小脳失調、感覚ニューロパチー、前庭障害以外に慢性咳嗽、錐体路障害、錐体外路障害、認知機能低下、不随意運動、自律神経障害、筋痙攣など様々で、これらの症状が単一もしくは様々な組み合わせで、認められる。リピートモチーフによつての表現型の違いは今回の解析では認めず、今後リピート数カウントを行い、解析を進める必要がある。

E. 結論

本研究では原因未同定症例 842 例を対象に*RFCl* 遺伝子リピート異常伸長の解析を行い、17 症例 (2%)を同定した。*RFCl* 遺伝子関連疾患は表現型が多様であり、CANVAS 以外の表現型においても、遺伝子解析を行うことが重要である。今後リピート数解析や他の疾患における解析が課題である。

本研究で行う脊髄小脳変性症 (SCD) の診断支援、未診断疾患の原因同定に関する研究は、SCD に共通する神経変性メカニズムのさらなる病態解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando M, Higuchi Y, Okamoto Y, Yuan J, Yoshimura A, Takei J, Taniguchi T, Hiramatsu Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Nakagawa H, Sonoda K, Yamashita T, Tamura A, Terasawa H, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. An NEFH founder mutation causes broad phenotypic spectrum in multiple Japanese families. *J Hum Genet.* 2022 Jan Epub ahead of print.
- 2) Ando M, Higuchi Y, Takeuchi M, Hashiguchi A, Takashima H. The first case of infantile-onset multisystem neurologic, endocrine, and pancreatic disease caused by novel PTRH2 mutation in Japan. *Neurol Sci.* 2022 Jan 14 Epub ahead of print.
- 3) Taniguchi T, Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Higuchi Y, Hashiguchi A, Matsuda N, Yamamoto M, Dohi E, Takahashi M, Yoshino M, Nomura T,

Matsushima M, Yabe I, Sanpei Y, Ishiura H, Mitsui J, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Elderly patients with suspected Charcot-Marie-Tooth disease should be tested for the TTR gene for effective treatments. *J Hum Genet.* 2022 Jan 14 Epub ahead of print.

- 4) Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A, Hakotani S, Koba Y, Sakiyama Y, Hiramatsu Y, Tashiro Y, Maki Y, Hashiguchi A, Yuan J, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. *Cerebellum.* 2021 Sep 9 Epub ahead of print.
- 5) Taniguchi T, Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Higuchi Y, Hashiguchi A, Shiga K, Hayashida A, Hatano T, Ishiura H, Mitsui J, Hattori N, Mizuno T, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Genetic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease associated with myelin protein zero gene variants in Japan. *Clin Genet.* 2021 Mar;99(3):359-375.
- 6) 丸田恭子 安藤匡宏, 大友孝信, 高嶋 博. AP5Z1 遺伝子に新規変異を認めた spastic paraplegia48 の 1 例, 臨床神経学, 2020 Aug 7;60(8):543-548.

2. 学会発表

- 1) 安藤匡宏, 吉村明子, 谷口雄大, 武井潤, 樋口雄二郎, 橋口昭大, 岡本裕嗣, 高嶋 博 Charcot-Marie-Tooth病における次世代シーケンサーを用いたcopy number variation解析. 第62回日本神経学会学術大会, 2021年5月.
- 2) Masahiro Ando, Yuji Okamoto, Akiko Yoshimura, Yujiro Higuchi, Yusuke Sakiyama, Akihiro Hashiguchi, Hiroshi Takashima. NEFH founder mutation in Japanese autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease and spinal muscular atrophy families. The American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting, Houston, USA, 2019.
- 3) 安藤匡宏, 岡本裕嗣, 吉村明子, 平松 有, 樋口雄二郎, 崎山佑介, 松浦英治, 高嶋 博 遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析. 第60回日本神経学会学術大会, 2018年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

遺伝性疾患の検出方法(特許第6378529号, 出願日:平成26年4月28日、取得年月日:平成

30年8月3日、利権者: 高嶋 博、樋口雄二
郎)

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

運動失調症の医療基盤に関する調査研究

研究分担者 瀧山 嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学講座
羽田 貴礼

研究要旨

REEP1 遺伝子変異を原因とする遺伝性痙性対麻痺 SPG31 について、JASPAC 登録症例をもとに本邦における臨床・分子遺伝学的特徴の検討を行った。

A. 研究目的

REEP1 (Receptor expression-enhancing protein 1) 遺伝子変異を病因とする SPG31 は常染色体優性遺伝性 HSP において欧米では3番目に多い病型とされており、一般に純粋型を呈することが知られている。一方、アジア（中国・韓国）からは頻度が低く民族差があるとする報告があり、臨床末梢神経障害を合併する報告が散見されている。そこで我々は JASPAC 登録症例を用いて日本における SPG31 の臨床・分子遺伝学的検討を行った。

B. 研究方法

JASPAC に登録された HSP 488 名のうち SPG31 の症例と、その血縁者をもとにその臨床・分子遺伝学的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

JASPAC登録患者と追加調査の対象者は登録に書面による研究参加への同意を取得している。未成年については本人及びその親に同様に説明を行い、同意を得た。

C. 研究結果

REEP1 遺伝子変異を持つ 15 家族 25 人（男性 17 人、女性 8 人）を同定した。25 名のうち 3 名（12%）は無症候性であり、いずれも女性であった。SPG31 家系は日本全国に分布しており、地域的な偏りはなかった。

見出された *REEP1* 変異は 14 個で、その内訳は missense 変異が 5 個、nonsense 変異が 3 個、frameshift 変異が 4 個、splice site 変異・large deletion 変異がそれぞれ 1 つずつであり、そのうち 13 個が新規変異であった。

発症年齢は平均 22.4 歳（4-67 歳, n=20）で 10 歳以下での発症が半数あり、発症年齢は 10 歳以下と 41-50 歳に peak をもつ二峰性の分布であった。また、平均発症年齢は男性が 19.6±18.7 歳（5-67 歳, n=15）、女性が 32.8±24.7 歳（4-60 歳, n=5）であった。統計的には有意ではなかったがものの男性で発症年齢が早い傾向にあった。

全例が発症時に歩行障害を有し、経過が確認で

きるものは全例で進行性であった。詳細な臨床情報が得られた 20 例のうち純粋型が 70%、複合型として何らかの末梢神経障害を呈するものは 30% であり、下肢腱反射を呈したものは 2 例、pes cavus を認めた症例が 5 例、hammer toe を認めたものが 2 例あった。神経伝導検査が実施された 13 例のうち 2 例では MCV の低下が確認された。

D. 考察

本研究では本邦における ADHSP の約 5% を SPG31 が占め、欧米の報告と同様に 3 番目に頻度が高かった。見出された *REEP1* 変異は 14 個のうち 13 個が新規変異であり、private mutation が多かった。過去の研究では SPG31 では frameshift 変異が最も多いとするものもあったが、今回の検討では missense 変異が最多であった。発症年齢が二峰性をとることや末梢神経障害を伴う複雑型を呈することがあるのは過去の報告と一致していた。発症年齢は女性で遅い傾向にあり、無症候性キャリアも少数ではあるが、全員が女性であった。SPG4 や SPG3A でも重症度に性差があることが報告されており、SPG31 においても今後のさらなる検討が必要であると思われる。

E. 結論

本邦での SPG31 の疫学的特徴は欧米からの報告に概ね一致したものであった。発症年齢・重症度については男女差が見られ、今後もさらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hata T, Nan H, Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. A clinical and genetic study of SPG31 in Japan. J Hum Genet. 2022 Feb 7. doi: 10.1038/s10038-022-01021-4. Epub ahead of print. PMID: 35132160.

2. 学会発表

第 62 回日本神経学会学術大会； 本邦における SPG31 の臨床・分子遺伝学的検討

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について

研究分担者：金谷泰宏 東海大学医学部臨床薬理学
研究協力者：佐藤洋子 静岡県立総合病院

研究要旨

本邦における全国規模での脊髄小脳変性症に関する疫学調査は2002年度が最新である。しかしながら、当時は遺伝子診断の実施については、特定疾患治療研究事業における必須の調査項目とはなっていなかった。このため遺伝性と散発性の双方に起因する脊髄小脳変性症の疫学を更新させる必要がある。また、本疾患におけるCAGリピート数と予後の関係について明らかにするため発症年齢と予後について調査を進める。とりわけ、遺伝性の症例については、エンドポイントとして「歩行不能」を目的変数として予後因子を明らかにする。多系統萎縮症については、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害の三大徴候が時間経過とともに進行することで複雑な病勢を呈する。本研究では、MSAに対する将来的な医薬品開発に向けて、全国規模での長期に観察可能なデータベースを用いて、既存の指標の妥当性の検証を行う。

A. 研究目的

本研究では、特定疾患調査解析システムによって登録された全国規模で脊髄小脳変性症、多系統萎縮症患者のデータを用いて病態疫学を明らかにするとともに、診断精度の向上に向けた調査項目の精査、予後評価に有用な生物学的指標の探索を行う。

B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2004年度から2014年度間に登録された脊髄小脳変性症、多系統萎縮症を対象とした。データとして、[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見を用いた。国立精神神経医療研究センター倫理委員会（A2019-056、2019年9月10日）において承認を得て、厚生労働省より症例データの提供を受けた。

（倫理面への配慮）

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に従う。

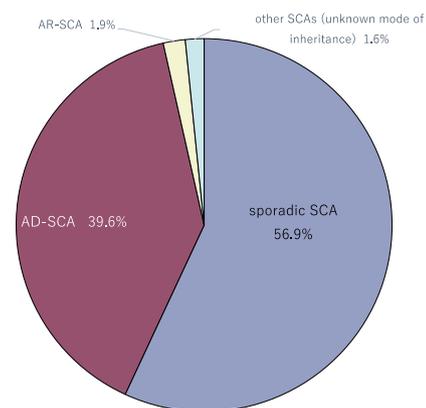
C. 研究結果

1 SCAsの症例数

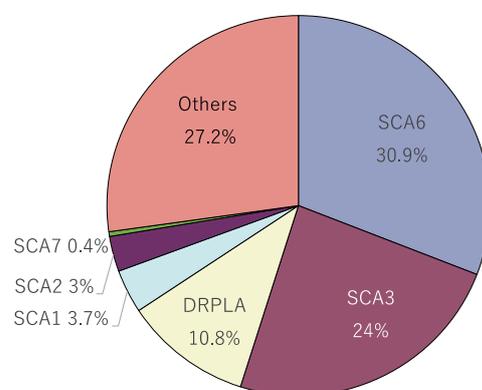
多系統萎縮症のうち、OPCA（MSA-C）は、2004～2014年度までに17,275例の登録が確認できた。また、脊髄小脳変性症（SCAs）については、孤発性としてCCA16,738例、その他3,329例の合計20,067例の登録が確認できた。遺伝性については、AD（autosomal dominant）13,954例、AR（autosomal recessive）683例、その他遺伝性として557例の登録があった。

遺伝性・ADの詳細については、SCA6 4,309例（30.9%）、SCA3 3,353例（24%）、DRPLA 1,510例（10.8%）、SCA1 513例（3.7%）、SCA2 419例（3%）、SCA7 49例（0.4%）、その他 3,801例（27.2%）であった。遺伝性・ARの詳細については、AVED 20

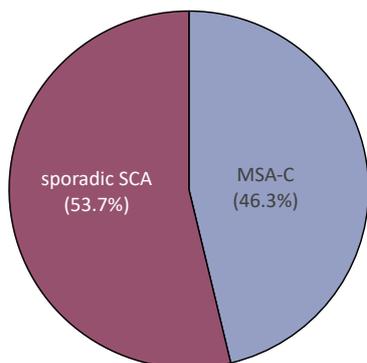
例、EAOH/AO1 54例、その他 609例であった。



SCAsの比率 (n=35,261)



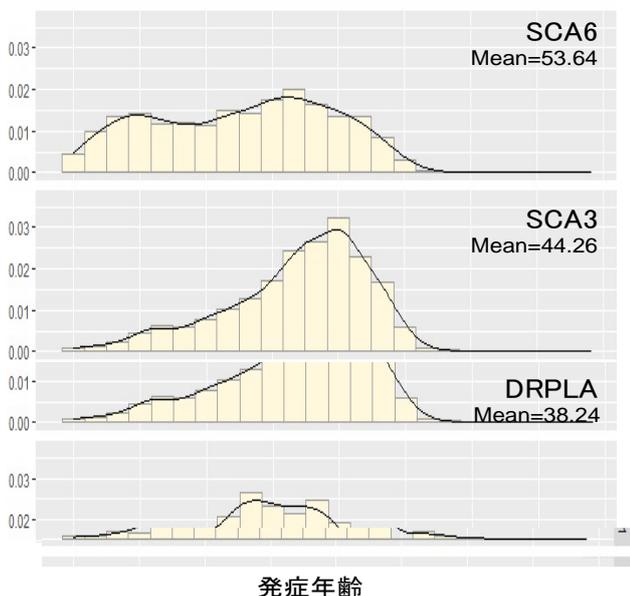
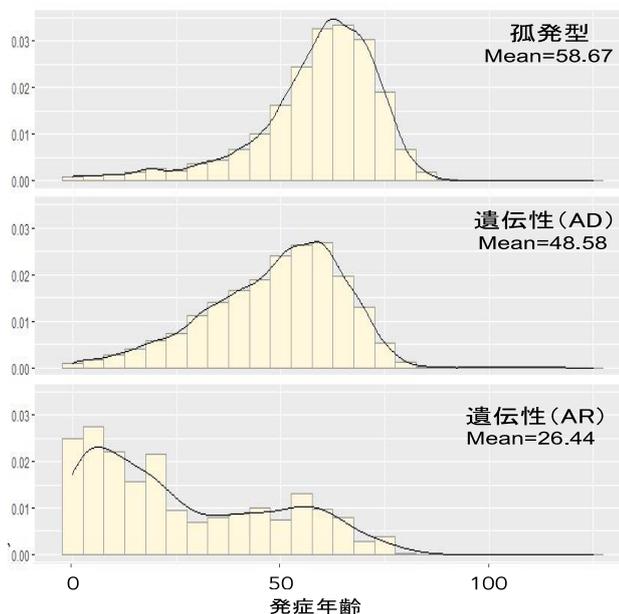
AD-SCAの内訳 (n=13,954)



孤発性運動失調の比率 (n=37,342)

2 SCAsの発症年齢

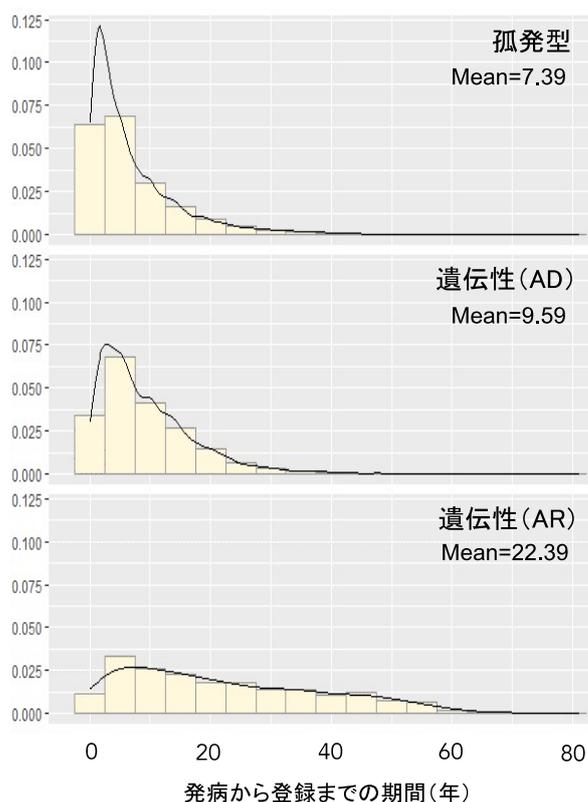
SCAsの発症年齢について、孤発型 (58.67歳)、遺伝性AD (48.58歳)、遺伝性AR (26.44歳) の順に若年での発症の傾向が示された。



遺伝性ADについて、各遺伝型別の発症年齢については、SCA6 53.64歳、SCA3 44.26歳、DRPLA 38.24歳、SCA1 44.53歳、SCA2 43.40歳、SCA7 40.65歳であった。DRPLAを除く遺伝子型については、発症のピークは単峰性であった。DRPLAについては15歳と50歳の二峰性を示した。

3 SCAsの発病から登録までの期間

次に、孤発型、遺伝性AD、遺伝性ARにおける発病から登録 (診断) までの期間については、7.39年、9.59年、22.39年と遺伝性ARで時間を要することが示された。



4 SCAsの予後因子

登録時に歩行可能であり、登録後10年後の歩行情報がある症例 (n=2,051) を対象として、10年後の歩行不能をアウトカムにして予後因子を検証した。多変量解析の結果、多変量では登録時の年齢、登録時の開眼時立位能力、画像所見として脳幹萎縮、大脳萎縮があげられた。

Variable	Reference	単変量		多変量#	
		OR	p value	OR	p value
年齢		1.013	0.0002	1.01	0.04
初発：起立歩行障害あり	なし	1.899	0.0000	1.59	0.0109
開眼時立位能力					
2:足をそろえて立位可能		1.255	0.4128	1.160	0.6430
3:マンテスの肢位で立位保持不能	1:両足で片	1.659	0.0759	1.410	0.2900
4:開脚すれば立位可能 (動揺なし)	足立ちが10	2.333	0.0032	1.910	0.0530
5:開脚すれば立位可能 (動揺あり)	秒以上可能	3.283	0.0000	2.110	0.0255
6:上肢を支えれば支え立ち可能		7.801	0.0000	5.420	0.0000
7:支え立ち不可		11.211	0.0000	14.300	0.0020
画像所見：脳幹萎縮あり	なし	2.450	0.0000	2.260	0.0000
画像所見：大脳萎縮あり	なし	2.759	0.0002	2.01	0.0293

相関係数が0.4以上の変数の片方を削除

D. 考察

本解析では、2004~2014年度までに特定疾患治療研究事業によりSCAsとして登録のあった症例 (n=35, 261) を対象とした。我が国において、辻らが行っ

た同事業から提供された2001～2002年度までに登録のあった10,487例の約3倍の症例を対象とすることができた。SCAsについて、AD-SCAの比率が前回調査では27.0%であったが、39.6%と増加しており、遺伝子検査の普及により診断精度が向上したものと考えられる。また、AD-SCAについて、前回調査では、2,823例の登録があったが、本調査では13,954例と5倍の登録が確認できた。さらに、AD-SCAの内訳として、SCA3 26.9%、SCA6 21.1%、DRPLA 9.7%、SCA1 2.2%、SCA2 2.6%、その他37.4%であったが、本調査では、SCA6 30.9%、SCA3 24%、DRPLA 10.8%、SCA1 3.7%、SCA2 3%、SCA7 0.4%、その他27.2%と、その他が大幅に減少したことが分かる。EUROSCAの2005～2006年までの調査では、SCA1(n=117)、SCA2(n=162)、SCA3(n=139)、SCA6(n=107)の計525例が登録されているが、今回の調査では、SCA1(n=513)、SCA2(n=419)、SCA3(n=3,353)、SCA6(n=4,309)が登録されており、DRPLA(n=1,510)、SCA7(n=49)とEUROSCAを上回る登録数を得ることができた。詳細な病態疫学に関する解析は、2023年度となるが、登録から10年間の追跡が可能であった症例(n=2,051)について、歩行不能をアウトカムとして、予後因子を解析した結果、登録時の年齢、初発時の起立歩行障害、開眼時立位能力、画像所見における脳幹萎縮、大脳萎縮が挙げられた。遺伝性SCAにおいて、発症年齢と罹病期間は、自立歩行可能率と相関することが指摘されているが、本調査において、AD-SCAの各病型別の歩行不能率は、登録時において、DRPLA 504/877 (57.5%)、SCA2 96/298 (32.2%)、SCA3 764/2,371(32.2%)、SCA7 6/37(16.2%)、SCA6 460/3,584 (12.8%)であった。さらに、発症時歩行可能であった症例のうち5年後の歩行情報について把握されていた3,455例を解析した結果、5年後歩行不能率は、DRPLA 84.5%、SCA7

42.9%、SCA1 38.5%、SCA3 35.3%、SCA2 26.4%、SCA6 18.7%の順に高くなる傾向が示された。

E. 結論

2004～2014年度までにSCAsとして新たに登録された35,261例を対象に、臨床疫学を明らかにした。AD-SCAは、前回調査(2001～2002年度)と比較して、遺伝子検査の実施率の向上に伴い、その比率が大幅に向上していた。このため、AD-SCAでは、SCA6の比率が高まる傾向を示した。予後因子については、調査対象期間が10年まで延びたことから、より長期の解析が可能となった。今年度においては、歩行不能をアウトカムとして予後因子を明らかにし、登録時年齢、初発時の起立歩行障害、開眼時立位能力、画像所見における脳幹萎縮、大脳萎縮が挙げられた。次年度においては、さらに、歩行不能率と発症年齢、罹病期間について、すべての病型別に明らかにする。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 金谷泰宏. 複雑系、AI、ビッグデータは、神経変性疾患の病態解明におけるmissing linkを解き明かすことができるのか? 臨床調査個人票の活用について. 臨床神経学. 2021. 61: S177.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨

小児期発症小脳性運動失調症の実態について調査した。当科で診断を行った小児期に発症した小脳性運動失調症状を呈した症例について、発症年齢、主な臨床症状、頭部MRI画像所見、診断確定法などについて診療録から後方視的に調査を行った。小児期発症小脳性運動失調症を呈し当科で診療を行った症例は50例あった。このうち原因診断が確定したのは32例であった。他にもこれまで報告のほとんどなかった遺伝子バリエーションによる小脳性運動失調症を見出すことができた。小児期発症の小脳性運動失調症の原因遺伝子は非常に多岐にわたり、それぞれの症例数も非常に少ない。臨床所見や脳画像所見での診断は困難であった。小脳性運動失調症においては全エクソーム解析が診断のために第一選択の検査となっているといえる。

A. 研究目的

小児期に発症する小脳性運動失調症は、原因が多彩なため診断が確定できないことも少なくないし、診断確定する例でも長い時間を要することが多い。血液・髄液等の一般検査や頭部画像検査では特異的所見を得ることがあまりなく、特に孤発例では確定診断に難渋する。近年は全エクソーム解析の普及に伴い、既知の疾患だけでなく非常に稀少な神経疾患であると確定する機会も増加している。小児期発症小脳性運動失調症の実態について調査する。

B. 研究方法

2010年以降、当科で診断を行った小児期に発症した小脳性運動失調症状を呈した症例について、発症年齢、主な臨床症状、頭部MRI画像所見、診断確定法などについて診療録から後方視的に調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、当センター倫理委員会で承認された（A2015-149）。

C. 研究結果

この期間に小児期発症小脳性運動失調症を呈し当科で診療を行った症例は50例あった。このうち家族歴があったのは1例だけで、残りは孤発例であった。小脳性運動失調症状以外に、知的障害・退行、てんかん、不随意運動など多彩な症状を伴っている例が少なくなかった。このうち原因診断が確定したのは32例であった。

診断方法は、血液検査（ α フェトプロテイン上昇、リソゾーム酵素活性低下など）から特定疾患の遺伝子解析（Sanger法）が3例（すべて Ataxia-

telangiectasia）、遺伝子検査（三塩基繰り返し配列伸長3例、全エクソーム解析26例）で全エクソーム解析が圧倒的に多かった。2010年以降は全エクソーム解析が確定診断の主流になった。

確定できた疾患はいずれも稀少な疾患ばかりであった。特に *KCNMA1*、*GEMIN5*、*SEPSECS*、*SCO2* など、これまで報告のほとんどなかった遺伝子バリエーションによる小脳性運動失調症を見出すことができた。

D. 考察

小児期発症小脳性運動失調症は多くが孤発性であり、家族歴が明らかでなければ頭部MRI画像所見や神経学的所見などから診断することはほぼ不可能である。特に純粋な小脳性運動失調症を主症状とする場合は、診断が困難である。

E. 結論

小児期発症の小脳性運動失調症の原因遺伝子は非常に多岐にわたり、それぞれの症例数も非常に少ない。従って、小脳性運動失調症においては網羅的遺伝子解析（全エクソーム解析）が診断のために第一選択の検査となっているといえる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Saida K, Tamaoki J, Sasaki M, et al. Pathogenic variants in the SMN complex gene *GEMIN5* cause cerebellar atrophy. *Clin Genet*. 2021 Dec;100(6):722-730.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

脳表へモジデリン沈着症の実態

研究分担者 高尾昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター臨床検査部
研究協力者 大平雅之 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

研究要旨

抄録：

本邦における脳表へモジデリン沈着症の実態を明らかにするために平成23年度の脳表へモジデリン沈着症の研究班による調査研究の結果を参考に診断指針を作成、本疾患が指定難病に指定された。その後本疾患への認知度も上昇したと予想されたため、平成29年度に日本神経学会会員の認定施設792施設に対して、平成30年度には日本神経学会認定専門医に対して、それぞれアンケート調査を実施し、本邦における本疾患の特徴および治療の実態を把握することができた。両年度の実態調査の未集計部分を精査するとともに、両年の比較することにより、本疾患の年次変化を検討した。さらに、本疾患の剖検例を得たため、その結果と比較した。両年度のいずれの調査でもおおむね古典型、限局型、非典型の頻度は同じで、原因疾患としては古典型は脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多かった。初診時から調査施行時までの経過年数は1年以上5年以下が最も多く、初診時のmRSと調査施行時のmRSを比較すると、明らかにmRSスコアが増悪していた。剖検例では病理学的には脳幹、小脳を中心にへモジデリンの沈着を認め、臨床的特徴もこれまでの検討で明らかになっていた特徴と良く一致していた。剖検例との比較により、今回の実態調査結果の正確性がある程度確認できた。今後は全国の医師へのサポートツールの充実、更なる包括的な実態調査および継続的な調査に基づく包括的な患者サポート体制の充実が必要であると思われた。

A. 研究目的

本邦における脳表へモジデリン沈着症本疾患の実態を明らかにするために平成23年度と同疾患に関する研究班による調査研究において日本神経学会などの認定施設を対象にアンケート調査を施行し、その結果を参考に診断指針を作成、本疾患が指定難病に指定された。平成29年度に再度本邦における実態を調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため医療機関に対してアンケート調査を実施したところ、本邦内の多数の施設において本疾患の患者が把握されていることが判明した。特に本疾患には確立された治療法が存在しないにも関わらず、本疾患患者を把握している施設のうち61%がなんらかの治療が行われていた。

本疾患の治療実態および介護保険制度や難病申請の有無など社会的資源の利用を含めた本疾患患者のケアの実態を把握することを目的とし、患者の具体的なケア内容を知る個別の神経内科専門医に対して平成30年にアンケート調査を行ったところ、19.2%の専門医が本疾患患者を診察しており、患者総数は149名であった。具体的な治療内容としては止血剤の投与が最も多く（32%）、止血剤が多かったが本邦では未承認の鉄キレート剤も使用している症例も7例あった。外科的治療も21例で施行され、現場の医師らは様々な方法で本疾患の治療を試みている現状が明らかとなった。

B. 研究方法

平成29年および平成30年度に実施したアンケート調査結果につき、両年度の実態調査の未集計部分を精査するとともに、両年の結果を比較することにより、本疾患の年次変化を検討した。また、その間に本疾患の剖検例を得たため、その結果と比較した。

（倫理面への配慮）

アンケート実施当時の研究分担者所属の倫理委員会に事前に申請の上で同委員会の許可を得ていた。アンケートにより収集する情報には、患者の指名など患者個人を特定可能な情報は含まれず、プライバシーおよび個人情報に対する配慮を十分に行った。病理解剖例に関しては、ブレインバンク登録により、研究利用等の承諾を取得している。

C. 研究結果

平成29年度、平成30年度のいずれの調査でもおおむね古典型、限局型、非典型の頻度は同じであった。原因疾患では古典型は脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く、具体的な治療内容としては止血剤の投与が最も多かった（32%）。初診時から調査施行時までの経過年数は1年以上5年以下が最も多く、初診時のmRSと調査施行時のmRSを比較すると、

症例のピークはmRS=2から4へ増悪していた。

剖検例は死亡時80歳であった。65歳で心原性脳塞栓によりワルファリン治療を開始された。72歳から難聴が両側に出現し、77歳から歩行時にふらつき出現。構音障害も進行した。79歳、MRIを施行した際に、脳表へモジデリン沈着症を指摘された。精査のため入院をした施設で、頸髄硬膜外の液体貯留も認められた。髄液検査を2回施行されたが、1回目は血性であったが、2回目は陰性。各種検査で持続的出血源は不明であった。転移先の病院で胆管癌とも診断され、その後死亡した。病理学的には脳幹、小脳を中心にへモジデリンの沈着を認めた。明らかな出血源は認められなかった。

また、令和2年度の班会議で報告をした病理解剖例を論文化した。

D. 考察

脳表へモジデリン沈着症は、鉄（へモジデリン）が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。診断基準の策定などに伴い、本疾患の本邦における臨床的特徴が明らかになるとともに、治療法の未確立という制限された状況にもかかわらず、本邦の神経内科専門医が本疾患の患者に対して積極的に患者の治療に取り組んでいる現状が確認されていた。しかし、治療効果は限局的かつ未確立であるため、現場の医師の努力にかかわらず、今回の検討でも、多くの症例が経年経過により病状が進行していた。さらに、これらの特徴と、今回得られた解剖例と比較すると、年齢、症状、頸髄硬膜外の液体貯留などの原因となる病態の存在、腰椎穿刺における血性髄液など、本研究にて把握した本疾患の特徴と良く一致していた。剖検例との比較により、今回の実態調査結果の正確性がある程度確認できた。

さらに、診療ガイドライン作成の代替として、神経治療学会学会誌において脳表へモジデリン沈着症の特集号を企画いただいた（2021年38巻2号）。その際、今回の本邦の実態調査の結果のうち、疫学的特徴について整理の上、公表した。今後は全国の医師へのサポートツールの充実、更なる包括的な実態調査および継続的な調査に基づく包括的な患者サポート体制の充実が必要である。

E. 結論

難病指摘および診断指針の公表により本疾患の認知は確実に高まっているが、本疾患の治療は現時

点では困難である。さらなる周知により患者へのサポート充実が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高尾昌樹. 脳表へモジデリン沈着症のオーバビュー. 神経治療学, 38巻2号: 80-82. 2021.
- 2) 大平雅之. 脳表へモジデリン沈着症の疫学. 神経治療学. 38巻2号: 83-85. 2021.
- 3) N Miyazawa. I Hasegawa. T Mino. A Takeda. H Hatsuta. T Yoshizaki. M Takao. Y Itoh. Case of cortical superficial siderosis presenting with corticobasal syndrome. *Neurol Clin Neurosci.* 10(2): 95-97. 2022.

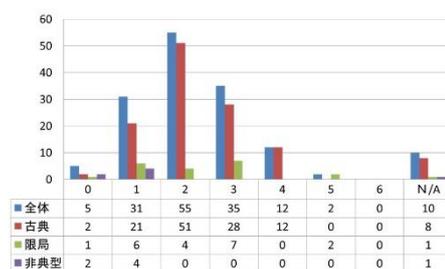
2. 学会発表

なし

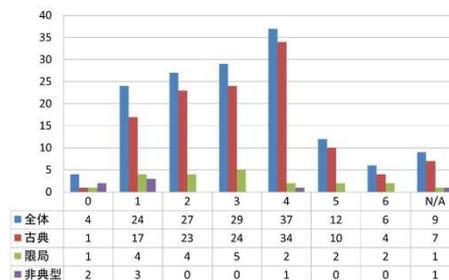
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

初診時mRS



調査時のmRS



脊髄小脳変性症の運動失調とADLの改善に寄与する
短期集中リハビリテーション介入の特異的要素に関する調査研究

研究代表者：宮井 一郎

研究分担者：平松 佑一、藤本 宏明、瀬川 翔太、小川 拓也、畠中 めぐみ、矢倉 一

所属：社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部

研究要旨

脊髄小脳変性症における運動失調とADLの改善に特異的に寄与するリハビリテーションプログラムを調査した。短期集中リハビリテーションにおける組み合わせ練習（協調性運動、バランス練習、歩行練習）の実施時間とADLの改善度に関連性を認めた。本研究では、多面的リハビリテーションにおける介入内容と効果の特異性を考慮したプログラムについての知見を得た。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症における運動失調とADLの改善に寄与する多面的リハビリテーションプログラムの特異性を明らかにすること。

B. 研究方法

対象は森之宮病院に短期集中リハビリテーション目的にて入院した脊髄小脳変性症患者16例とした。臨床特性は、平均年齢：55.2±16.5歳、罹患年数：12.3±7.3、MMSE：28.0±3.1、FAB：14.8±2.2、SARA：17.8±4.3点、FIM-M：66.1±6.7点であった。病型は、SCA3、SCA6、CCA、EAOH/AOA1、不明であった。全ての対象者に対して、頻度は週6-7回、強度は1日に合計3時間（PT：理学療法、OT：作業療法、ST：言語聴覚療法）、期間は約4-6週間（39.6±8.5日）での多面的リハビリテーションを実施した。

調査方法として、各療法士は1回60分で提供した介入内容の詳細として、アプローチ内容、実施時間、詳細内容、目的について日々の記録として診療録に記載した。アプローチ内容については、WHO-ICF（International Classification of Functioning, Disability and Health）の各構成要素に対するアプローチとして以前に作成した一覧表（運動失調研究班2020）に基づいて記載することとした。

分析内容として、以下の3点について検討した。1つめは、集中リハ前後での改善効果として、運動失調（SARA）やADL（FIM-M）の改善度は、利得（SARA、FIM：退院時 - 入院時）、相対利得

（SARA：利得/入院時、FIM：利得/（91-入院時））を算出した。2つめは、各療法におけるアプローチ内容と実施時間として、各アプローチの実時間（各アプローチの実施時間）と相対時間（実時間/全アプローチの総計時間）を算出した。3つめは、改善効果とアプローチ内容の関連性として、Spearmanの順位相関係数を求めた。

（倫理面への配慮）

当院倫理委員会で承認済みの脊髄小脳変性症・

多系統萎縮症に対する短期集中リハビリテーションプロトコールに従って評価・介入を行った。患者・家族からは入院診療計画および評価データの匿名化使用に対して書面にて同意を得た。

C. 研究結果

ICFの各構成要素に対する各療法（PT/OT/ST）の介入時間の割合は、心身機能（66/66/64%）、活動と参加（27/27/30%）、環境因子（1/1/0.1%）、個人因子（6/6/6%）と類似していた。

各アプローチ内容の詳細として、PT（協調性運動：27%、屋内歩行：20%、バランス練習：19%、関節可動域運動：11%、検査・測定：6%、自主練習指導：4%、筋力増強運動：2%、その他：11%）、OT（協調性運動：32%、バランス練習：17%、関節可動域運動：6%、屋内歩行：6%、筋力増強運動：4%、自主練習指導：5%、検査・測定：5%、床上動作：4%、その他：21%）、ST（会話練習：24%、発声練習：17%、姿勢調整：12%、構音練習：14%、検査・測定：10%、呼吸練習：7%、プロソディ練習：7%、自主練習指導：4%、その他：5%）であった。

集中リハによる改善効果と各アプローチ実施時間の関連性については、FIM改善度と協調性・バランス・歩行運動に費やした時間に相関を認めたが、SARA改善度とPT・OTにおける各アプローチ実施時間には相関関係を認めなかった。

D. 考察

組み合わせ練習（協調性運動、バランス練習、歩行練習）がFIM改善度と最も強い相関関係を認めたことは、ADLの遂行には立位バランスや歩行能力が関与するためだと思われる。実際、SCDにおけるSARA、FIM、Berg balance scaleには相関関係が確認されており、バランス能力とFIMには強い相関関係を認めることが報告されている。さらに、協調性運動とバランス練習による介入は、BBSや10m walking testを改善させることが報告されている。これらの事実は、ADLの改善にはバランス練習および歩行練習が必要となることを示唆している。

FIM改善度ではアプローチの特異性を認めたが、SARAでは特異性は見いだせなかった。この理由として、1) SARA改善度は0~3点と小さかったこと、2) 対象者数が少なかったことが挙げられる。

E. 結論

協調性運動、バランス練習、歩行練習の組み合わせ練習がADL改善に特異的に寄与している可能性を示した。今後は、アプローチ内容や組み合わせ割合を規定して群間比較や、病型を統一した検証が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, Otomune H, Kajiyama Y, Konaka K, Watanabe Y, Hiramatsu Y, Sunada Y, Miyai I, Mochizuki H. Effect of Neurofeedback Facilitation on Poststroke Gait and Balance Recovery: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*. 2021;96(21):2587-2598.
- 2) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Nagasako M, Mochizuki H, Kitajo K, Miyai I. Association between aphasia severity and brain network alterations after stroke assessed using the electroencephalographic phase synchrony index. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12469.
- 3) Nishioka S, Kokura Y, Okamoto T, Takayama M, Miyai I. Risk of Weight Loss in Adult Patients and the Effect of Staffing Registered Dietitians in Kaifukuki (Convalescent) Rehabilitation Wards: A Retrospective Analysis of a Nationwide Survey. *Healthcare*. 2021;9:753.
- 4) Kogami H, An Q, Yang N, Wang R, Yoshida K, Hamada H, Yamakawa H, Tamura Y, Simoda S, Yamasaki H, Yokoyama M, Alnajjar F, Hattori N, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Analysis of muscle synergy and kinematics in sit-to-stand motion of hemiplegic patients in subacute period. *Advanced Robotics*. 2021;35(13-14):867-877.
- 5) Yamashita A, Murakami T, Hattori N, Miyai I, Ugawa Y. Intensity dependency of peripheral nerve stimulation in spinal LTP induced by paired associative corticospinal-motoneuronal stimulation (PCMS). *PlosOne*. 2021;16(11):e0259931.
- 6) An Q, Yang N, Yamakawa H, Kogami H, Yoshida K, Wang R, Yamashita A, Asama H, Ishiguro S, Shimoda S, Yamasaki H, Yokoyama M, Alnajjar F, Hattori N, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Kurazume R. Classification of Motor Impairments of Post-Stroke Patients Based on Force Applied to a Handrail. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2021;29:2399-2406.
- 7) Wang R, An Q, Yang N, Kogami H, Yoshida K, Yamakawa H, Hamada H, Simoda S, Yamasaki H,

Yokoyama M, Alnajjar F, Hattori N, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Clarify Sit-to-Stand Muscle Synergy and Tension Changes in Subacute Stroke Rehabilitation by Musculoskeletal Modeling. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2022;16:785143

- 8) 藤本宏明, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症のニューロリハビリテーション治療 *Jpn J Rehabil Med*. 2021;58(5): 536-543.
 - 9) 宮井一郎. 回復期リハビリテーション病棟におけるリハビリテーションの意義と課題. *病院*. 2021;80(6):500-505.
 - 10) 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーション治療における下肢DVT管理. *Jpn J Rehabil Med* 2021;58(7): 731-737.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 宮井一郎. 運動失調症に対するリハビリテーション治療オーバービュー. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会 合同シンポジウム. 2021年6月11日京都.
 - 2) 平松佑一, 宮井一郎. 運動失調症に対するリハビリテーション治療の進め方. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021年6月11日. 京都.
 - 3) 宮井一郎. ニューロリハビリテーション治療最前線. 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 教育講演. 2021年11月12日. 愛知.
 - 4) 宮井一郎. 回復期リハビリテーション病棟の現状と課題. 第51回日本リハビリテーション医学会北陸地方会 生涯教育研修会. 2022年2月26日.
 - 5) 河野悌司, 服部憲明, 宇野裕, 畠中めぐみ, 矢倉一, 藤本宏明, 長廻倫子, 望月秀樹, 北城圭一, 宮井一郎. 失語症重症度と言語関連領域の脳波位相同期との関連 Association between the aphasia severity and the EEG phase Synchrony of language-related regions. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月22日. 京都.
 - 6) 瀬川翔太, 平松佑一, 藤本宏明, 宮井一郎, 望月秀樹. 健常者・パーキンソン病患者における歩行時の視線分析-予備的検討. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月22日. 京都.
 - 7) 平松佑一, 藤本宏明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション治療プログラム内容の前向き調査. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2021年6月10日. 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

運動失調症のバイオマーカーの開発

研究分担者 永井義隆 近畿大学医学部脳神経内科

研究要旨

本研究では、運動失調症に対するバイオマーカー研究基盤整備を行う。具体的には、(1)生体試料研究基盤の整備、(2)早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進を行う。R3年度は、(1)生体試料研究基盤の整備に関し、検体収集実施体制の構築を進めた。R3年度に構築した検体収集体制により、R4年度より検体収集を開始する。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症に対するバイオマーカー研究基盤整備を行う。多くの神経変性疾患において、発症分子機序が明らかになり、それらを標的とした分子標的治療薬の開発研究が進んでいる。これらの治療薬候補の薬効評価のためには、短期間での薬効評価に適した客観的で定量性に優れた病態バイオマーカーの開発が必須である。特に、比較的検体採取が容易な血液、脳脊髄液、尿などの体液を用いた生化学的バイオマーカーは、汎用性が高いという利点がある。

私たちのグループはタンパク質凝集を防ぐ分子シャペロンが細胞からエクソソームと呼ばれる細胞外小胞により分泌されて、末梢組織から神経変性抑制効果を発揮することを見出しており

(Takeuchi et al. PNAS 2015)、末梢血エクソソーム内の分子変動が神経変性病態を反映する生化学的バイオマーカーとして有力な候補となると考えている(武内ら、医学のあゆみ 2020)。エクソソームはRNAやタンパク質などを含有し、細胞から分泌されるため細胞内の環境を反映しており、血液、脳脊髄液、尿などで検出可能である。そこで本分担研究では、二項目の分担研究、すなわち、「(1)生体試料研究基盤の整備」、「(2)早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進」を行う。

B. 研究方法

分担研究(1)に関し、近畿大学病院および近畿大学脳神経内科において、患者検体の収集、保存、データ管理等の体制を整備する。

(倫理面への配慮)

本研究に関する検体収集および検体解析については近畿大学医学部遺伝子倫理委員会により承認済みである。

C. 研究結果

分担研究(1)に関し、近畿大学病院および近畿大学脳神経内科における実施体制の構築を行った。国

立精神・神経医療研究センターなどのナショナルセンター病院のバイオバンクにおける実施手順を参考にしつつ、近畿大学病院で実施可能な採血・遠心・保存条件の策定を行った。また、検体保管場所の整備や検体データベース管理体制の整備を行い、採血から保存までをシームレスに行える体制を整えた。これらと平行して、本研究に関わる検体収集および検体解析について、近畿大学医学部遺伝子倫理委員会に臨床研究の実施申請を行い承認された。

D. 考察、および、E. 結論

R3年度に構築した検体収集体制により、R4年度より検体収集を開始する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) *Ishiguro T., *Nagai Y., *Ishikawa K.
Insight into spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) from *Drosophila* model.
Front. Neurosci. 15: 648133 (2021)
doi: 10.3389/fnins.2021.648133
- 2) Fujino Y., *Nagai Y.
The molecular pathogenesis of repeat expansion diseases.
Biochem. Soc. Trans. 50(1):119-134 (2022)
doi: 10.1042/BST20200143
- 3) *Nagai Y.
Arginine as a disease-modifying therapeutic candidate for the polyglutamine diseases by stabilizing polyglutamine protein conformation and inhibiting its aggregation.
Cerebellum as a CNS Hub (Mizusawa H. & Kakei S. Ed., Springer Publishers, Inc.) pp. 537-544 (2021)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし